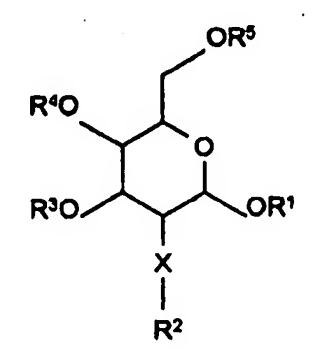


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07H	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/07718 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Februar 1999 (18.02.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05025 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. August 1998 (07.08.98) (30) Prioritätsdaten: 197 34 392.9 8. August 1997 (08.08.97) DE 198 20 815.4 9. Mai 1998 (09.05.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningsstrasse 50, D-65929 Frankfurt am main (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMIDT, Wolfgang [DE/DE]; Johannesallee 14, D-65929 Frankfurtam Main (DE). HENKE, Stephan [DE/DE]; Wingertstrasse 2c, D-65719 Hofheim (DE). KUNZ, Horst [DE/DE]; Gemein- dehohl 50, D-55127 Mainz (DE). KALLUS, Christopher [DE/DE]; J.J. Becherweg 18 - 20, D-55099 Mainz (DE). OBATZ, Till [DE/DE]; J.J. Becherweg 18 - 20, D-55099 Mainz (DE). WUNBERG, Tobias [DE/DE]; J.J. Becherweg 18 - 20, D-55099 Mainz (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.	
(54) Title: SUBSTITUTED TETRAHYDROPYRANE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING SAME, THEIR USE AS MEDICINE OR DIAGNOSTIC AGENT, AS WELL AS MEDICINE CONTAINING SAME		
(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE TETRAHYDROPYRANDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DEREN VER- WENDUNG ALS ARZNEIMITTEL ODER DIAGNOSTIKUM SOWIE SIE ENTHALTENDES ARZNEIMITTEL		
(57) Abstract The invention relates to compounds of the formula (I), in which the rests R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴ , R ⁵ and X have the meaning given to them in the description, a method for producing the compounds of formula (I) in a solid phase, and their use as medicines. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin die Reste R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴ , R ⁵ und X die in der Beschreibung genannte Bedeutung haben, ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) an fester Phase sowie deren Verwendung als Arzneimittel.		
<div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;">(I)</div>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Substituierte Tetrahydropyran-derivate, Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung als Arzneimittel oder Diagnostikum sowie sie enthaltendes Arzneimittel

- 5 Die Erfindung betrifft substituierte Tetrahydropyran-derivate, Verfahren zu deren Herstellung, ihre Verwendung als Arzneimittel oder Diagnostikum sowie sie enthaltende Arzneimittel.

- Für die Auffindung neuer Leitstrukturen und der Identifikation von potentiellen
10 Wirkstoffen stellen Peptide und Peptidmimetika ein wertvolles Hilfsmittel dar. Durch Fixierung von Seitenketten in einem starren Gerüst (Scaffold) erhofft man sich im Vergleich zur konformativ flexibleren Peptidkette eine Erhöhung der Affinität dieser konformativ fixierten Liganden zum Rezeptor.

- 15 Als Peptidmimetikum finden bereits verschiedenste Gerüstbausteine Einsatz.

Kohlenhydratbausteine sollten durch ihre Multivalenz und ihre definierte räumliche Anordnung besonders gut als Gerüstbausteine für Peptidmimetika geeignet sein.

- 20 So wurde kürzlich gezeigt, daß ein spezielles Monosaccharid als konformativ fixiertes Gerüst die räumliche Anordnung eines bestimmten Cyclopeptides, des Somatostatins nachahmt. (K.C. Nicolaou, J.I. Trujillo, K. Chibale, Tetrahedron 1997, 53, 8751-8778).

- 25 Hierbei wurde ausgehend von einem Glycosederivat mit Standardschutzgruppen eine beschränkte Variation an der einfach zugänglichen anomeren Hydroxylfunktion und der C-6 Hydroxylfunktion durchgeführt. Die dort beschriebene Synthesestrategie geht von bereits bekannten Zuckerbausteinen aus und ist durch die Schutzgruppenstrategie beschränkt auf einen engen Anwendungsbereich des
30 Somatostatins. Gleichzeitig ist die Methode nicht übertragbar auf die gezielte Variation des Gerüstbausteins durch Festphasensynthese.

Die bisherigen Synthesen von Kohlenhydratderivaten in Lösung oder in Form von Substanzbibliotheken an fester Phase konzentrieren sich insbesondere auf die Synthese von Oligosacchariden oder Glycopeptiden (L. DeNapoli et. al., Tetrahedron Letters 1996, 37, 5007-5010; S.J Danishefsky et. al., Science 1995, 269, 202-204, J. J. Krepinski et.al., J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 5095-5097).

Aus Oligosacchariden- oder Glycopetidbausteinen aufgebaute Verbindungen sind jedoch aufgrund ihrer Komplexität für die Auffindung von Leitstrukturen oder als potentielle Wirkstoffe nur sehr beschränkt einsetzbar.

10

Die Beschränkung auf ein Monosaccharid als Gerüstbaustein vereint hingegen die positive Eigenschaft der definierten räumlichen Anordnung der Liganden mit einer geringen Komplexität, geringem Molekulargewicht, geringer Toxizität und weiteren Eigenschaften, die für potentielle Wirkstoffe von Bedeutung sind.

15

Aufgrund der Multivalenz der Monosaccharide bereitet die gezielte Synthese selektiv funktionalisierter Monosaccharide - sowohl in Lösung als auch an der Festphase - große Schwierigkeiten.

20 Verschieden geschützte Kohlenhydratbausteine sind ebenfalls durch die verschiedenen Arbeiten zur Kohlenhydratchemie bekannt (s. R.R: Schmidt, Pure & Appl. Chem. 1989, 61, 1257). Bei den dort beschriebenen Intermediaten sind die Hydroxylgruppen temporär mehr oder weniger selektiv durch Schutzgruppen blockiert, die dann zur Verknüpfung mit anderen Schutzgruppen entschützt werden, wodurch der Aufbau von Di bzw. Oligosacchariden erfolgt.

25

Diese Intermediate oder die daraus aufgebauten Mehrfachzucker sind zur gezielten Leitstrukturfindung und als potentielle Wirkstoffe jedoch nur eingeschränkt einsetzbar. Diese Strukturen sind z.T. relativ labil und so gegen Abbau bzw. Spaltung nicht resistent.

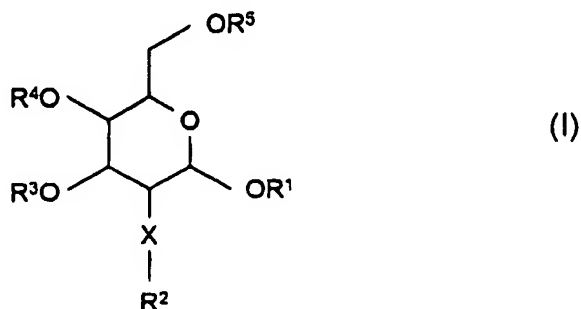
30

Auch die für die Herstellung der oben erwähnten Polysaccharide bzw. Glycopeptide entwickelten Linker und Aktivierungsstrategien (D. Kahne et. al., J. Am. Chem. Soc.

1994, 116, 6953-6954) sind nicht allgemein auf die Darstellung selektiv mehrfach substituierter Monosaccharidverbindungen übertragbar.

- Die gezielten Synthese selektiv funktionalisierter Monosaccharidderivate erfordert daher die Entwicklung einer neuen, vollkommenen orthogonalen Schutzgruppenstrategie, die es ermöglicht, die Schutzgruppen aller funktionalen Gruppen selektiv abzuspalten, wobei die hierfür angewandeten Bedingungen stabil zu den Bedingungen der Synthesesequenz sind. Gleichzeitig müssen diese Schutzgruppen die Kompatibilität zu allen Reaktionsbedingungen, die an der Festphasensynthese zur Synthese erforderlich sind, gewährleisten. Für die Synthese an fester Phase ist ferner erforderlich, ein Linkersystem zur Anknüpfung des Monosaccharidbausteins, bevorzugt über das anomere Zentrum zur Verfügung zu haben, daß kompatibel zu allen Reaktionsbedingungen ist und selektiv aktiviert werden kann. Eine solche Strategie ermöglicht die gezielte unterschiedliche Variation aller Funktionalitäten des Monosaccharidbausteins zu stabilen Endprodukten.

Die Erfindung betrifft somit Verbindungen der Formel I



in welcher bedeuten:

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 unabhängig voneinander

1. Wasserstoff;
2. (C_1-C_{12}) -Alkyl;
3. (C_2-C_8) -Alkenyl;
4. (C_2-C_8) -Alkynyl;

5. (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-cycloalkyl;
6. (C₀-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₂)-aryl; bevorzugt Phenyl oder Benzyl;
7. (C₁-C₆)-Alkoxy;
8. (C₀-C₆)-Alkylen-CO-R⁶;
- 5 9. (C₁-C₆)-Alkylen-(C₁-C₉)-heteroaryl;
10. Carbamoyl;
11. -C(O)NR⁶R⁷;
12. -C(O)OR⁶;
13. einen wie unter 2.-12. definierten Rest, der im Alkylteil und/oder Aryl- bzw.
- 10 Heteroarylteil einfach, zweifach oder mehrfach substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, NO₂, CN, Halogen, CF₃, oder (C₁-C₆)-Alkoxy;
14. einen wie unter 6. und 9. definierten Rest, der im Aryl- bzw. Heteroarylteil mit ein, zwei oder mehreren Halogenatomen substituiert ist;

15 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander:

1. Wasserstoff;
2. (C₁-C₁₂)-Alkyl;
3. (C₂-C₈)-Alkenyl;
- 20 4. (C₂-C₈)-Alkynyl;
5. (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-cycloalkyl;
6. (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₂)-aryl; bevorzugt Benzyl;
7. (C₂-C₆)-Alkyloxy;
8. (C₀-C₆)-Alkylen-CO-R⁸;
- 25 9. (C₁-C₆)-Alkylen-(C₁-C₉)-heteroaryl;
10. (C₀-C₆)-Alkylen-(C₁-C₆)-alkoxy;
11. (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl;
12. (C₆-C₁₂)-Aryl, bevorzugt Phenyl;
- 30 R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryl oder OR¹²;
- R¹² Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₆-C₁₂)-Aryl;

oder

R^2 und R^3 zusammen oder R^3 und R^4 zusammen oder R^4 und R^5 zusammen

(C_1 - C_3)-Alkylen, das mit 1 oder 2 (C_1 - C_3)-Alkylresten oder gegebenenfalls substituierten (C_6 - C_{12})-Arylresten substituiert sein kann;

5

X N oder O;

mit der Maßgabe, daß R^2 nicht $-C(O)OR^6$ bedeutet, wenn $X = O$ ist;

10 sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, bei denen die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 nicht jeweils die gleiche Bedeutung haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

15

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I, bei denen nur drei der Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 die gleiche Bedeutung haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, bei denen nur zwei der Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 die gleiche Bedeutung haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, bei denen alle Reste
25 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 eine unterschiedliche Bedeutung haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I in denen mindestens einer der Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 Wasserstoff, $-C(O)NR^6R^7$, (C_1 - C_8)-Alkyl, (C_0 - C_6)-Alkyl-(C_6 - C_{12})-Aryl, vorzugsweise Phenyl oder Benzyl; bedeutet, wobei der Arylteil des (C_1 - C_6)-Alkyl-(C_6 - C_{12})-Arylrestes unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist mit (C_1 - C_6)-Alkyl, Cyano, Nitro, CF_3 , Cl, Br oder (C_1 - C_4)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy und R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl, Benzyl, (C_1 - C_3)-
30

Alkylen-(C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₁-C₃)-Alkylen-CO-OR¹², (C₁-C₃)-Alkylen-(C₁-C₃)-alkoxy, Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Resten aus der Reihe CF₃, Cl, Br, F, Nitro, Cyano; bedeutet, und R¹² wie oben definiert ist;

- 5 oder R₃ und R₄ zusammen oder R⁴ und R⁵ zusammen
-CH₂- bedeuten, das mit 1 oder 2 Methylresten oder gegebenenfalls substituierten Phenylresten substituiert ist, und die übrigen Reste wie oben definiert sind,

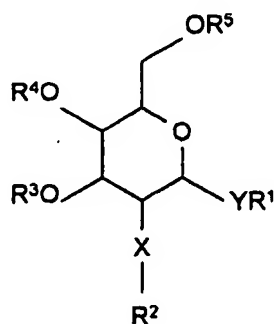
sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

10

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel I, in denen in denen X gleich -O- ist und die übrigen Reste wie oben definiert sind, sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

15

Die Erfindung betrifft ferner Verbindungen der Formel II



(II)

- 20 in welcher bedeuten:

R¹ eine Linkergruppe, die über eine kovalente Bindung mit einem durch ein Heteroatom, zum Beispiel N, O oder Cl, funktionalisierten Träger verknüpft werden kann;

25

R², R³, R⁴, R⁵ unabhängig voneinander

eine in der Zuckerchemie übliche Schutzgruppe;

Y O oder S, bevorzugt S

X O oder N, bevorzugt O.

5

In der Zuckerchemie übliche Schutzgruppen sind beispielsweise solche, wie sie beispielsweise in T.W. Greene, P.G.; Wuts „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2nd Edition, Wiley/New York, 1991 beschrieben werden.

10 Geeignete Schutzgruppen für Verbindungen der Formel II sind beispielsweise Silylschutzgruppen, z. B. TBDPS; Alkoxyalkylgruppen, z.B. Ethoxyethyl; Allylgruppen; Acylgruppen wie Acetyl oder Benzoyl; Acetale und Ketale wie Isopropyliden oder gegebenenfalls substituiertes Benzyliden.

15 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel II, bei denen die Reste R^2 , R^3 , R^4 und R^5 nicht alle die gleiche Schutzgruppe bedeuten.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel II, bei denen nur zwei der Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^5 eine gleiche Schutzgruppe bedeuten.

20

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel II, bei denen die Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^5 jeweils eine unterschiedliche Schutzgruppe bedeuten.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel II, die ein orthogonales

25 Schutzgruppenmuster mit Schutzgruppen aus folgenden verschiedenen Klassen aufweisen:

- Basenlabile Schutzgruppen, wie die Acetat- oder Benzoylgruppe;
- Säurelabile Schutzgruppen, wie acetal - oder ketalartige Schutzgruppen wie die Ethoxyethylgruppe;
- 30 - Fluoridlabile Schutzgruppen, wie die tert-Butyldimethylsilyl oder tert-Butyldiphenylsilylgruppe;
- Übergangsmetalkatalysiert abspaltbare Schutzgruppe, wie die Allylgruppe;
- Schwefelhaltige Schutzgruppen, wie im Linkersystem.

Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel II, in denen bedeuten:

- 5 R^5 eine Linkergruppe, die über eine kovalente Bindung mit einem durch ein Heteroatom, zum Beispiel N, O oder Cl, funktionalisierten Träger verknüpft werden kann;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 unabhängig voneinander

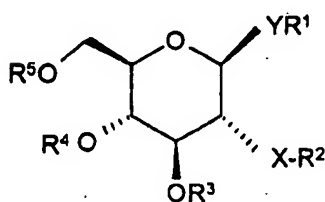
- 10 eine in der Zuckerchemie übliche Schutzgruppe;

Y S oder O, bevorzugt S;

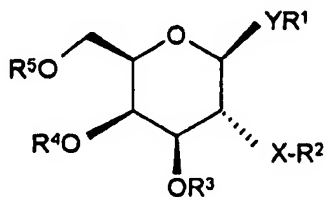
X O oder N, bevorzugt O.

15

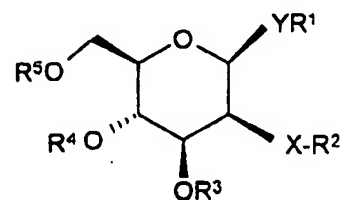
Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel IIa, IIb und IIc,



IIa



IIb



IIc

in denen bedeutet:

- 20 Y S oder O, bevorzugt S
 X O oder N, bevorzugt O;
 R^1 eine Linkergruppe, die über eine kovalente Bindung mit einem durch ein Heteroatom, zum Beispiel N, O oder Cl, funktionalisierten Träger verknüpft werden kann;
 25 R^2 für den Fall, daß X gleich O ist,

- eine basenlabile Schutzgruppe wie zum Beispiel Acetyl oder Benzoyl;
 für den Fall, daß X gleich N ist,
 eine basenlabile Schutzgruppe wie zum Beispiel eine Phthaloylschutzgruppe,
 oder DDE (1-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohexylen-ethyl) oder NDE (2-
 5 Acetyl-4-nitro-indan-1,3-dion);
 R³ eine Allylschutzgruppe;
 R⁴ eine säurelabile Schutzgruppe, wie acetal oder ketalartige Schutzgruppen,
 beispielsweise Ethoxyethyl oder SEM (2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl);
 R⁵ eine geeignete Silylschutzgruppe, wie z.B. tert. Butyldimethylsilyl oder tert.
 10 Butyldiphenylsilyl.

Geeignete Silylschutzgruppen für R⁵ sind im allgemeinen fluoridlabile
 Schutzgruppen, die stabiler, d.h. schwerer abspaltbar sind als ein Trimethylsilylrest.

- 15 Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel IIa, in denen R⁴ und R⁵
 zusammen eine acetal- oder ketalartige Schutzgruppe wie zum Beispiel Iso-
 propyliden oder Benzyliden bedeuten und die übrigen Reste X, Y, R¹, R² und R³ wie
 oben definiert sind.
- 20 Die Erfindung betrifft des weiteren Verbindungen der Formel IIb, in denen R³ und R⁴
 zusammen eine acetal- oder ketalartige Schutzgruppe wie zum Beispiel
 Isopropyliden oder Benzyliden bedeuten und die übrigen Reste X, Y, R¹, R² und R⁵
 wie oben definiert sind.
- 25 Eine geeigneter Linkergruppe R¹ oder R⁵ ist beispielsweise eine Gruppe der Formel
 III



- 30 worin n und p 0 oder 1 bedeuten, wobei p und n nicht beide gleichzeitig 1 sein
 können;

R⁹ OR¹⁰ oder NR¹¹R¹¹ bedeutet, wobei

R^{10} H, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-(C₆-C₁₂)-Aryl bedeutet, und
 R^{11} unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-(C₆-C₁₂)-Aryl oder einen polymeren festen Träger bedeutet.

- 5 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel I oder II, in denen R^2 und R^3 zusammen, oder R^3 und R^4 zusammen oder R^4 und R^5 zusammen einen Benzylidenrest oder Isopropylidenrest bilden und die übrigen Reste wie oben definiert sind.
- 10 Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I und Formel II, bei denen das Monosaccharidgerüst ein Glykoseeinheit, eine Galaktoseeinheit oder eine Mannoseeinheit darstellt.

Die Verbindungen der Formel II sowie der Formel IIa, IIb oder IIc sind wertvolle
15 Zwischenprodukte für die Herstellung von Verbindungen der Formel I.

Unter (C₆-C₁₂)-Aryl wird beispielsweise Phenyl, Naphtyl oder Biphenyl verstanden.

- Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkylen und davon abgeleitete Reste wie beispielsweise
20 Alkoxy können geradkettig oder verzweigt sein wobei solche verzweigten Reste bevorzugt sind, bei denen sich die Verzweigungsstelle nicht direkt an der Anknüpfungstelle zum Monosaccharidgerüst befindet.

Halogen steht vorzugsweise für Fluor, Chlor oder Brom.

25

Ein Heteroaryl-Rest im Sinne der vorliegenden Erfindung ist der Rest eines monocyclischen oder bicyclischen (C₃-C₉)-Heteroaromaten, der im Ringsystem ein oder zwei N-Atome und/oder ein S- oder ein O-Atom enthält. Zum Begriff „Heteroaromat“ siehe Garrat, Vollhardt, Aromatizität, Stuttgart 1973, Seiten 131-153.

- 30 Beispiele geeigneter Heteroarylreste sind die Reste von Thiophen, Furan, Benzo[b]thiophen, Benzofuran, Pyrrol, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin,

Pyridazin, Indol, Chinolin, Isochinolin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Isobenzofuran, Indolizin, Isoindol, Indazol, Phthalazin, Naphthyridin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin und Furazan.

- 5 Aryl, Alkyl, Heteroaryl und davon abgeleitete Reste können wie oben angegeben einfach oder, falls chemisch möglich, auch mehrfach substituiert sein.

Geeignete polymere feste Träger sind beispielsweise quervernetzte Polystyrole (z.B. Aminomethylpolystyrol (AMPS) oder Tentagel.

10

Chiralitätszentren können, wenn nicht anders angegeben, in der R- oder in der S-Konfiguration vorliegen. Die Erfindung betrifft sowohl die optisch reinen Verbindungen als auch Stereoisomerengemische wie Enantiomerengemische und Diastomerengemische.

15

Als Salze kommen insbesondere Alkali- und Erdalkalisalze, Salze mit physiologisch verträglichen Aminen und Salze mit anorganischen oder organischen Säuren wie z.B. HCl, HBr, H₂SO₄, Maleinsäure, Fumarsäure in Frage.

- 20 Bei den oben genannten Verbindungen der Formel I und II bzw. IIa, IIb oder IIc handelt es sich um Derivate von Tetrahydropyran, die mit Hilfe der hier beschriebenen kombinatorischen Methode schnell und automatisiert in guten Ausbeuten und hohen Reinheiten an fester Phase synthetisiert werden können.

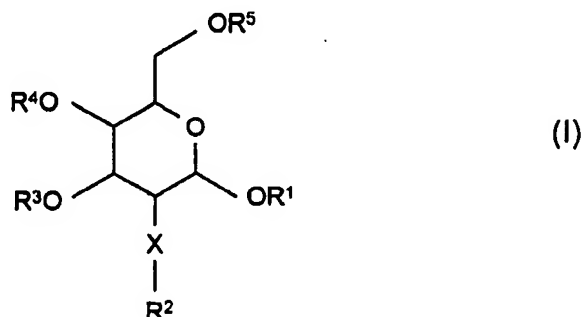
- 25 Verbindungen der Formel I lassen sich beispielsweise mit Hilfe von Zwischenprodukten der Formel II herstellen, die ein orthogonales Schutzgruppenmuster mit einer oder bevorzugt mehreren Schutzgruppen aus folgenden verschiedenen Klassen aufweisen:

- 30
- Basenlabile Schutzgruppen, wie die Acetat- oder Benzoylgruppe;
 - Säurelabile Schutzgruppen, wie acetal - oder ketalartige Schutzgruppen wie die Ethoxyethylgruppe;

- Fluoridlabile Schutzgruppen, wie die tert-Butyldimethylsilyl oder tert-Butyldiphenylsilylgruppe;
- Übergangsmetalkatalysiert abspaltbare Schutzgruppe, wie die Allylgruppe;
- Schwefelhaltige Schutzgruppen, wie im Linkersystem.

5

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



10 sowie deren physiologisch verträglichen Salze, worin

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 unabhängig voneinander

1. Wasserstoff;
2. (C_1-C_{12}) -Alkyl;
- 15 3. (C_2-C_8) -Alkenyl;
4. (C_2-C_8) -Alkynyl;
5. (C_1-C_6) -Alkylen- (C_3-C_{10}) -cycloalkyl;
6. (C_0-C_6) -Alkylen- (C_6-C_{12}) -aryl; bevorzugt Phenyl oder Benzyl;
7. (C_1-C_6) -Alkoxy;
- 20 8. (C_0-C_6) -Alkylen-CO- R^8 ;
9. (C_1-C_6) -Alkylen- (C_1-C_9) -heteroaryl;
10. Carbamoyl;
11. $-C(O)NR^6R^7$;
12. $-C(O)OR^6$;
- 25 13. einen wie unter 2.-12. definierten Rest, der im Alkylteil und/oder Aryl- bzw. Heteroarylteil einfach, zweifach oder mehrfach substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe (C_1-C_6) -Alkyl, NO_2 , CN, Halogen, CF_3 , oder (C_1-C_6) -Alkoxy;

14. einen wie unter 6. und 9. definierten Rest, der im Aryl- bzw. Heteroarylteil mit ein, zwei oder mehreren Halogenatomen substituiert ist;

bedeuten;

oder

5 R^2 und R^3 zusammen oder R^3 und R^4 zusammen oder R^4 und R^5 zusammen (C₁-C₃)-Alkylen, das mit 1 oder 2 (C₁-C₃)-Alkylresten oder gegebenenfalls substituierten (C₆-C₁₂)-Arylresten substituiert sein kann, bedeuten;

R^6 und R^7 unabhängig voneinander

- 10 1. Wasserstoff;
2. (C₁-C₁₂)-Alkyl;
3. (C₂-C₈)-Alkenyl;
4. (C₂-C₈)-Alkynyl;
5. (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-cycloalkyl;
- 15 6. (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₂)-aryl; bevorzugt Benzyl;
7. (C₂-C₆)-Alkyloxy;
8. (C₀-C₆)-Alkylen-CO- R^8 ;
9. (C₁-C₆)-Alkylen-(C₁-C₉)-heteroaryl;
10. (C₀-C₆)-Alkylen-(C₁-C₆)-alkoxy;
- 20 11. (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl;
12. (C₆-C₁₂)-Aryl, bevorzugt Phenyl;

bedeuten;

R^8 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₁₂)-Aryl oder OR¹² bedeutet;

25

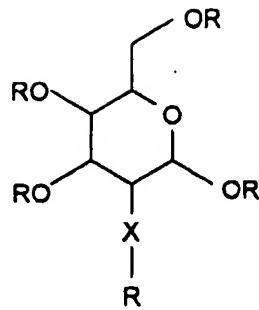
R^{12} Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₆-C₁₂)-Aryl bedeutet; und

X N oder O bedeutet;

30 durch

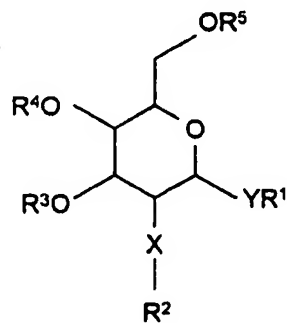
a) Einführung eines geeigneten, vorzugsweise schwefelhaltiger Linkers am anomeren Zentrum eines ungeschützten, teilweise orthogonal geschützten oder vollständig orthogonal geschützten Monosaccharidderivats der Formel

14



worin R jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine in der Zuckerchemie übliche Schutzgruppe bedeutet; und X O oder N, bevorzugt O bedeutet;

- b) Umsetzung einer solchermaßen Linkergebundenen Verbindung zu Verbindungen der Formel II



(II)

in welcher R¹ eine Linkergruppe, die über eine kovalente Bindung mit einem durch ein Heteroatom, zum Beispiel N, O oder Cl, funktionalisierten Träger verknüpft werden kann bedeutet, und

R², R³, R⁴, R⁵ unabhängig voneinander eine in der Zuckerchemie übliche Schutzgruppe bedeuten, Y für O oder S, bevorzugt S steht und X O oder N, bevorzugt O bedeutet, durch sukzessive oder gleichzeitige Einführung von Schutzgruppen an die funktionellen Gruppen –OR bzw. –X-R, wobei die Schutzgruppen gleichen oder verschiedenen, bevorzugt verschiedenen orthogonalen Schutzgruppenklassen angehören;

- c) Anknüpfung des solchermaßen geschützten Monosaccharidderivats der Formel II über den Linker an eine polymeren festen Träger ;

d) selektive Entschützung der zu derivatisierenden funktionellen Gruppe am polymeren festen Träger;

5 e) Derivatisierung der entschützten funktionellen Gruppen am polymeren festen Träger, wobei die Entschützung und anschließende Derivatisierung der verschiedenen funktionellen Gruppen selektiv durchgeführt werden kann und auch mehrere gleichermaßen geschützte funktionelle Gruppen gleichzeitig entschützt und derivatisiert werden können;

10

f) Abspaltung der an dem polymeren festen Träger gebundenen Derivate, beispielsweise durch Aktivierung des Schwefels am anomeren Zentrum durch Brom, und anschließende Überführung der so aktivierten Verbindung in eine am anomeren Zentrum derivatisierte Verbindung der Formel I.

15

Für die Synthese der selektiv geschützten Monosaccharidderivate gemäß Formel II bzw. IIa, IIb, oder IIc an fester Phase eignet sich die Anknüpfung über ein Thioglycosid oder ein O-Glycosid, insbesondere über ein Thioglykosid am anomeren Zentrum. Dabei weichen die verschiedenen Monosaccharide wie beispielsweise
20 Glycose, Galaktose oder Mannose in der Konzeption der Schutzgruppen und der Reihenfolge ihrer Einführung nur geringfügig ab. Die Unterschiede in der Reaktivität der funktionellen Gruppen und die damit verbundenen Unterschiede in der Reihenfolge der Einführung der verschiedenen Schutzgruppen ist in der Kohlenhydratchemie ein bekanntes Problem.

25

Die Synthesestrategie zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und II ist am Beispiel des Glycosederivates in Schema 1 erläutert und ist mit den obengenannten geringfügigen Variationen auch auf andere Monosaccharide wie z. B. Galaktose (s. Schema 3) oder Mannose (s. Schema 4) übertragbar.

30

Verbindungen der Formel I können auch hergestellt werden, indem die Anknüpfung selektiv geschützter Verbindungen der Formel II an einen polymeren festen Träger über eine andere OH-Position, zum Beispiel der 6 OH-Position erfolgt, wie am

Beispiel der Galctose in Schema 6 dargestellt. Die Anknüpfung des Linkers über die 6-OH Position ist beispielsweise gemäß dem in Schema 5 dargestellten Synthesewegs möglich.

5 Anbindung eines Glykosesaccharids an das Trägermaterial (Schema 1)

Reaktion des bekannten 3-O-Allylgeschützten Glycose- β -Acetats 3 (K. Takeo et al. Carbohydrate Research 133, 1984, 275) mit dem aus 1 hergestellten Succinimidlinker 2 führt zu Verbindung 4. Das β -konfigurierte Thioglycosid 7 kann analog aus dem N-acylierten Cysteamin 6 durch Umsetzung mit 3 unter BF_3 -Katalyse hergestellt werden. Die Deacetylierung von 4 und 7 ergibt einheitlich 8. Silylierung an der C-6 Hydroxylgruppe 9 und Einführung der Ethoxethylschutzgruppe ergibt 10. Verseifung der Imidstruktur in 10 und Kupplung der entstandenen Säure 11 an einen geeigneten Träger wie beispielsweise Aminomethylpolystyrol ergibt das mit dem geschützten Monosaccharid beladenen Harz 12.

Reaktion an fester Phase (s. Schema 2)

Die Abspaltung und Umsetzung des geschützten Monosaccharids 12 an der festen Phase zu Verbindungen der Formel I (13) ist beispielhaft in Schema 2 dargestellt. Die C-2 Hydroxylfunktion wird durch Umsetzung mit Hydrazin entacetyliert, die Hydroxylfunktion kann dann aktiviert werden durch Umsetzung mit Kalium-tert-butylat oder Phosphazene als Base (R. Schwesinger, H. Schlemper, Angew. Chem. 99, 1987, 1212-1214). Das aktivierte Derivat wird durch Elektrophile abgefangen. Eine analoge Umsetzung ist bei einer C-2 Aminofunktion durchführbar. Als Schutzgruppe findet hier beispielsweise die Fmoc-Gruppe Einsatz, die durch Piperidin abgespalten werden kann. Die Abspaltung des Allylethers auf der C-3 Hydroxylgruppe erfolgt Zirconocen katalysiert (E. Negishi, Tetrahedron Lett. 1986, 27, 2829-2832; E. Negishi, Synthesis, 1988, 1-19). Die Funktionalisierung erfolgt analog wie oben beschrieben. Dadurch kann der Einsatz von starken Säuren, wie er bei anderen, dem Fachmann

geläufigen Abspaltungsmethoden nötig wäre, vermieden werden und die Orthogonalität zu den anderen Schutzgruppen ist gewährleistet.

Alternativ zur basenkatalysierten Funktionalisierung kann die Allyetherschutzgruppe durch Reduktion mit Diiimin in eine Propylgruppe überführt werden (s. Hüning, H.R.

- 5 Müller, W. Thier, Angew. Chem. 1965, 77, 368-377). Die C-4 Hydroxylfunktion kann durch Umacetalisierung abgespalten werden analog wie bei THP Acetalen angewandt (vgl. E.J. Corey, H. Niwa, J. Knolle, J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 1942-1943). Die Funktionalisierung erfolgt wie oben beschrieben. Die C-6 Hydroxylfunktion wird durch Umsetzung mit Fluoridionen desilyliert, analog zu C-2
10 wird die Umsetzung mit Elektrophilen durchgeführt.

Die einzelnen Schritte können aufgrund der Kompatibilitäten in unterschiedlicher Reihenfolge durchgeführt werden.

- Nach Beendigung der Funktionalisierung der verschiedenen Gruppen wird durch
15 Umsetzung des polymer gebundenen selektiv geschützten Monosaccharids mit Brom/Di-tert-Butylpyridin die anomere Position aktiviert. Das 1-Bromderivat wird durch Umsetzung mit Alkohol in ein am anomeren Zentrum funktionalisiertes Derivat überführt.

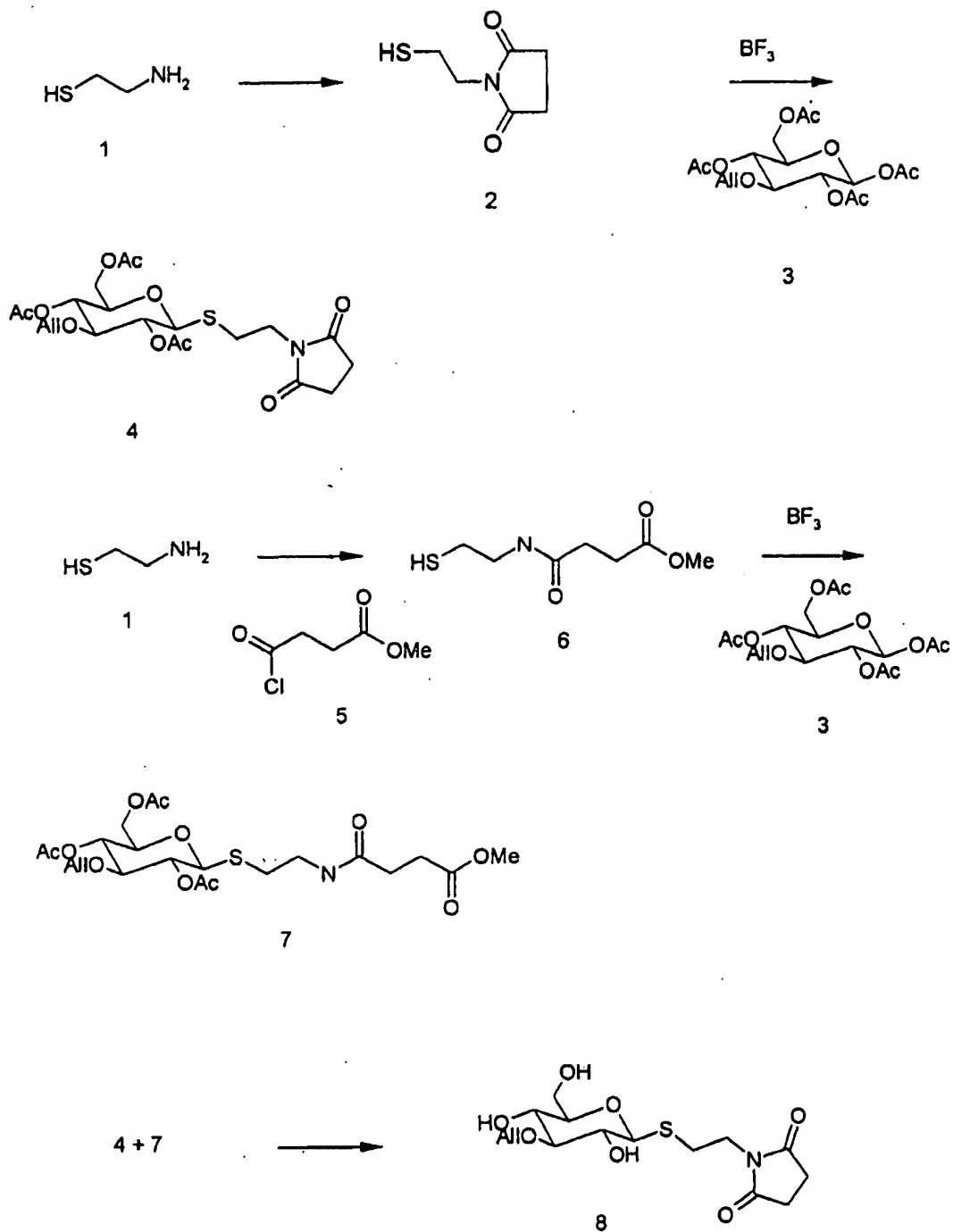
- 20 Synthesesequenz zur Herstellung von Galaktosederivaten (s. Schema 3)

- Ausgehend von Galaktose-Pentaacetat 14 wird durch Bortrifluorid -katalysierte Umsetzung mit 15 das Thioglycosid 16 dargestellt. Umsetzung mit Natriummethanolat ergibt unter Deacetylierung 17. Die selektive Silylierung von 17
25 erfolgt an der C-6 Hydroxylfunktion. Der Silylether 18 wird mit Dimethoxypropan in das Isopropyliden geschützte Derivat 19 überführt. Acetylierung durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid ergibt 20. Nach Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe wird die Dihydroxyverbindung mit Dibutylzinnoxid und Allylbromid in das an C-4 geschützte Allyletherderivat überführt. Einführung der Ethoxyethylschutzgruppe
30 ergibt 21. Der Ester wird analog zur Glycose mit Lithiumhydroxid verseift.

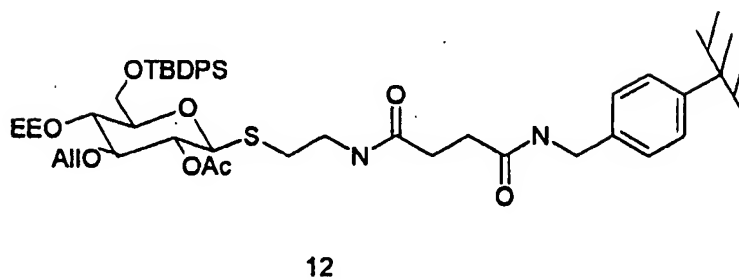
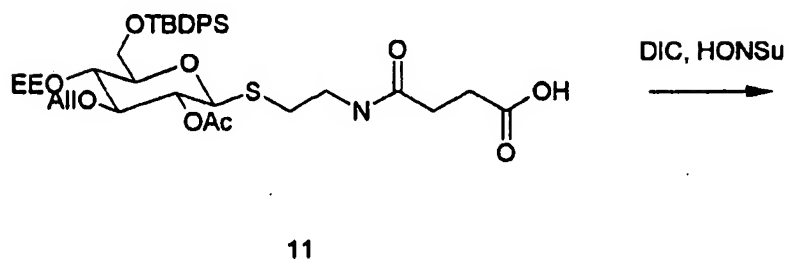
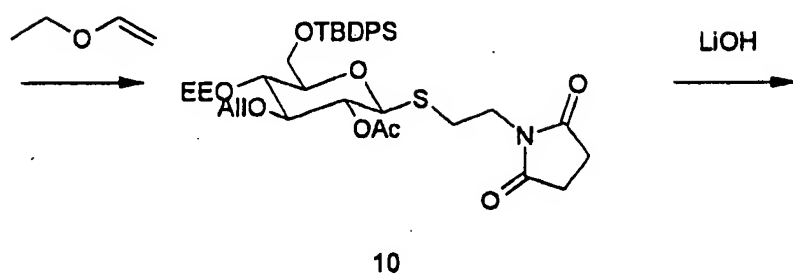
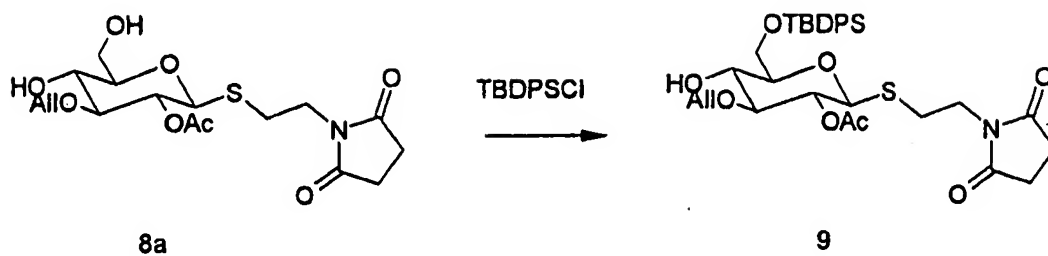
Synthesesequenz zur Herstellung von Mannosederivaten (s. Schema 4)

- Mannose -Pentaacetat 22 wird mit Thiol 6 zum unter Bortrifluorid Katalyse zum Thiomannosid 23 umgesetzt. Abspaltung der Acetatschutzgruppen durch Natriummethanolat ergibt 24. Umsetzung mit Dimethoxybenzaldehyd ergibt das
- 5 Acetal 25. Reaktion mit Dibutylzinnoxid und Allylbromid führt zu dem 3-O- Allylester. Durch Acetylierung mit Acetanhydrid wird 26 dargestellt. Die Abspaltung des Ketals und anschließende selektive Silylierung an C-6 ergibt einen Silylether. Einführung der Ethoxyethylschutzgruppe ergibt 27. Der Ester in 27 wird analog zur Glycose mit Lithiumhydroxid verseift.

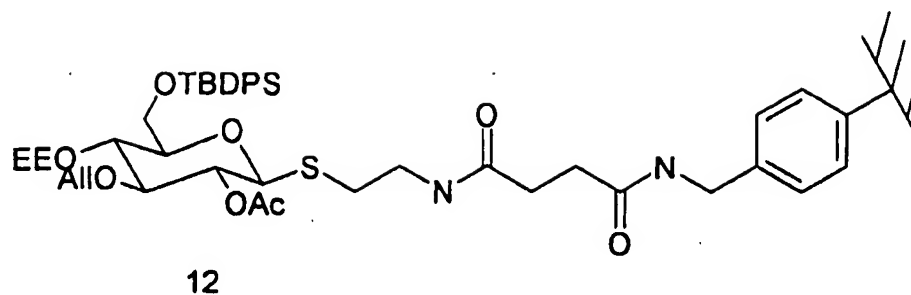
Schema 1



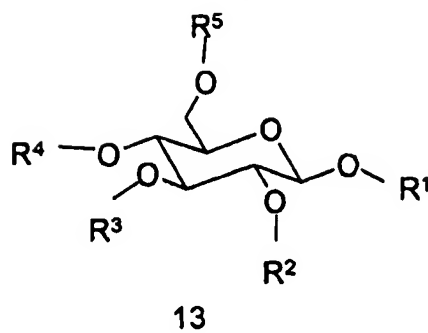
Schema 1' (Fortsetzung)



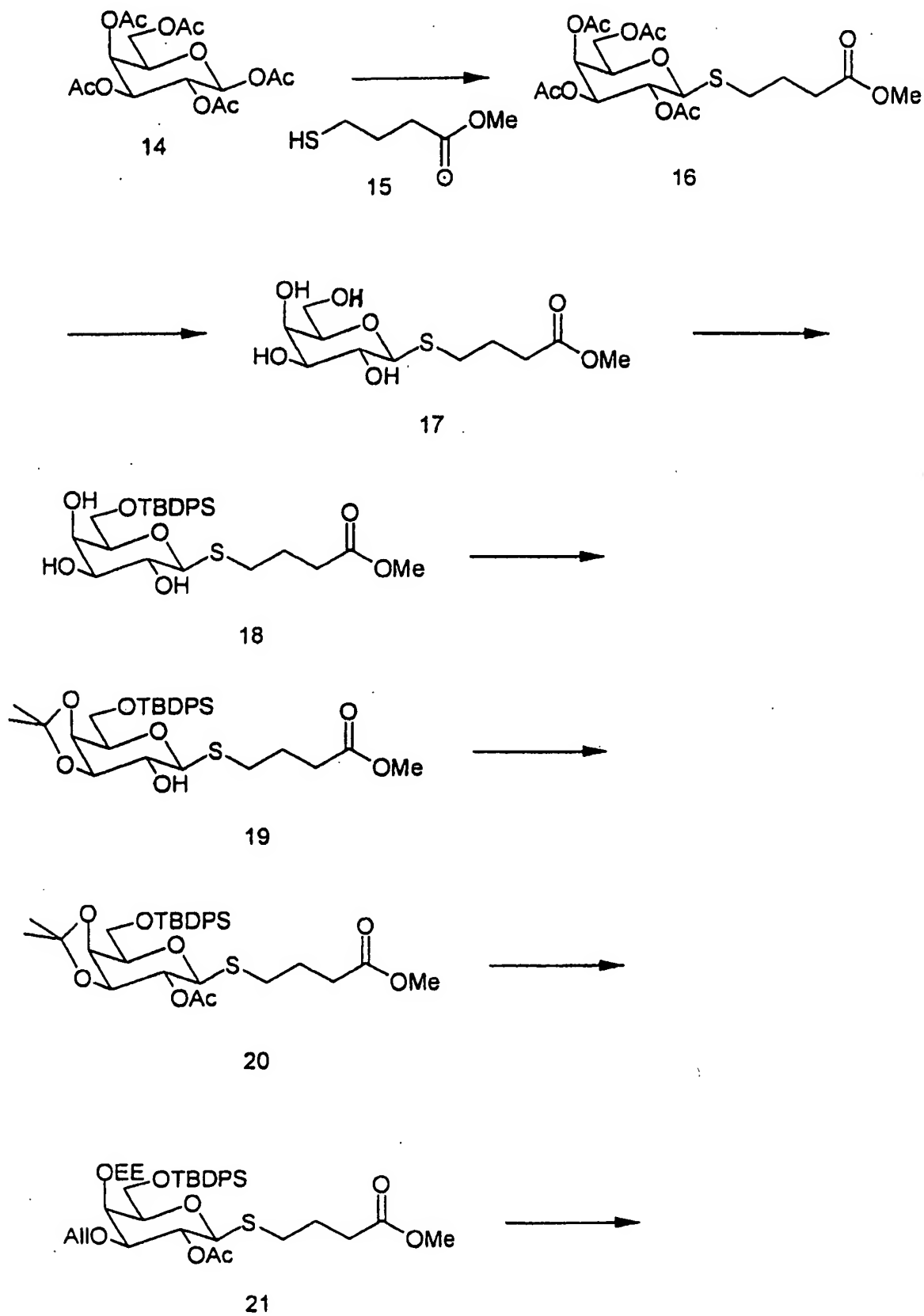
Schema 2



- 1) Hydrazin
2) Funktionalisierung
3) TBAF
4) Funktionalisierung
5) Säure/Alkohol
5) Funktionalisierung
6) "Zirconocen"
7) Funktionalisierung
8) Brom
9) Alkohol

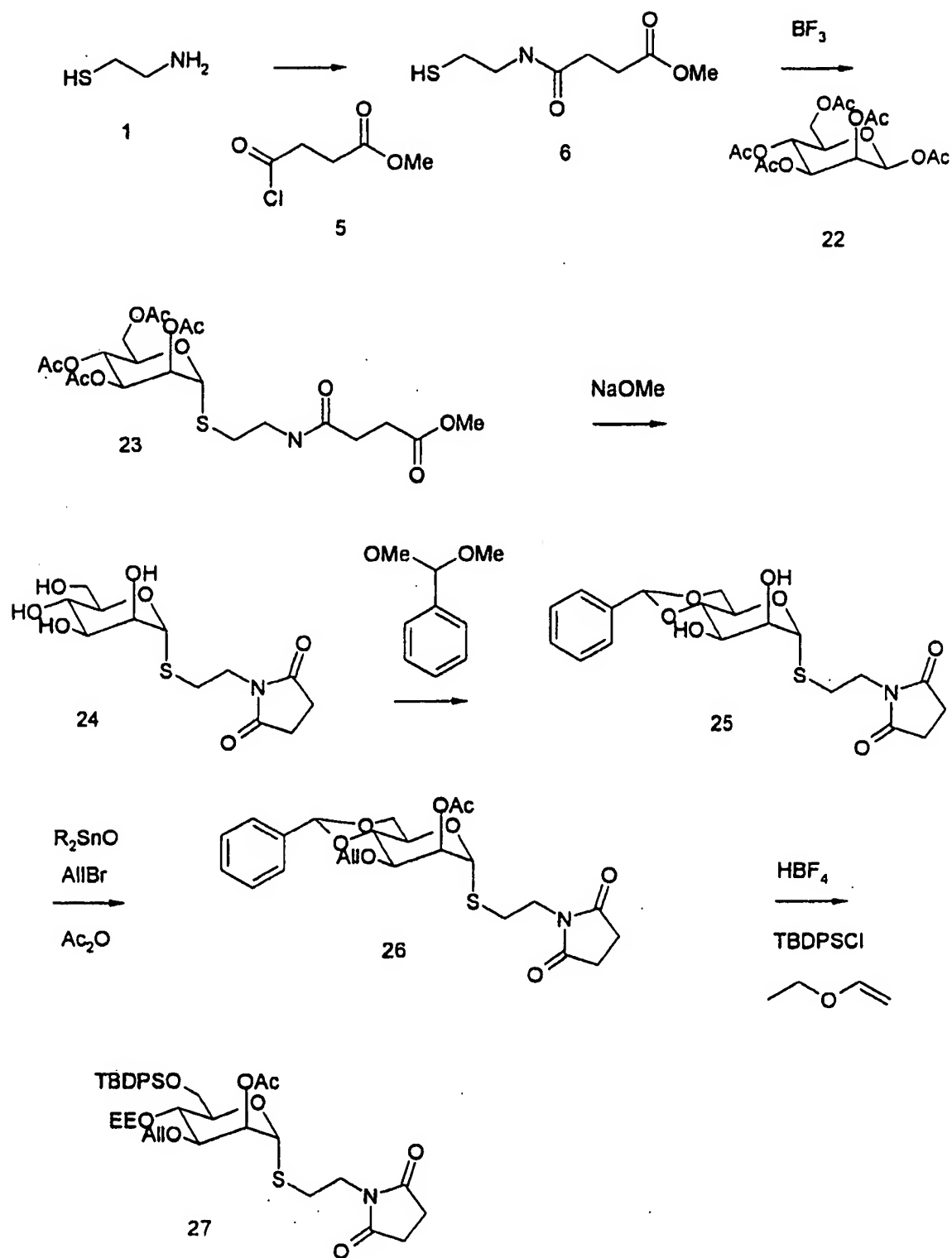


Schema 3



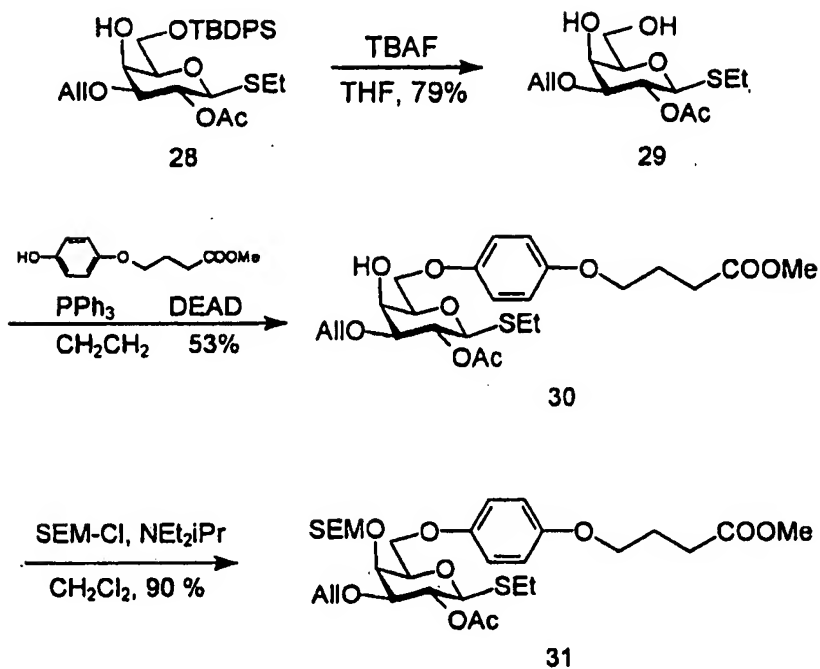
23

Schema 4



Anbindung an einen polymeren festen Träger über die 6-OH-Position (Schema 5)

Schema 5:



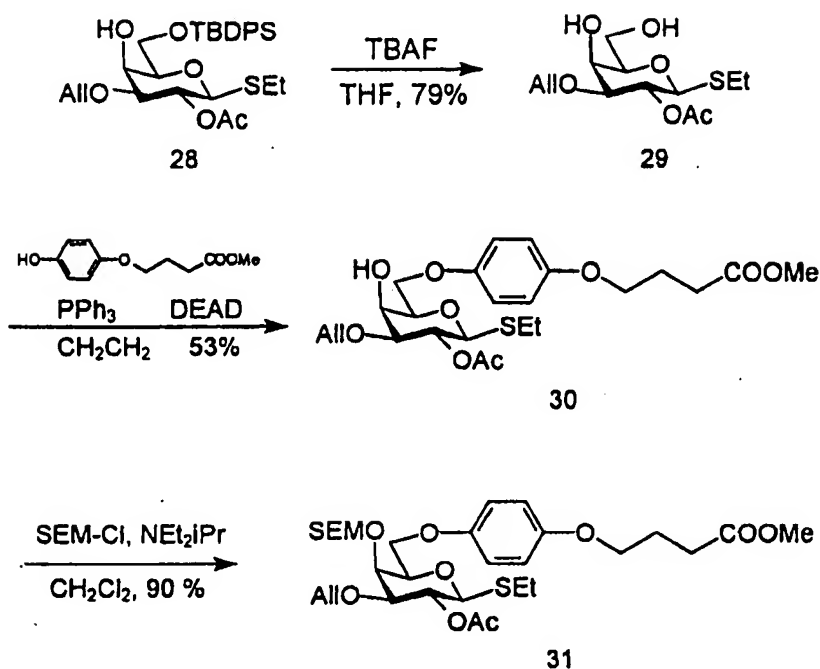
5

31

Zur Verankerung über die primäre Hydroxylgruppe kann beispielsweise von einem Thioglycosid 28 ausgegangen werden. Die Abspaltung der TBDPS-Gruppe gelingt mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF. Zur Einführung des Linkers kommt
 10 beispielsweise eine Veretherung nach Mitsunobu in Betracht. Der Schutz der 4-Hydroxylgruppe in 30 gelingt unter leichtem Erwärmen mit SEM-Cl und Hünings Base in Dichlormethan.

Anbindung an einen polymeren festen Träger über die 6-OH-Position (Schema 5)

Schema 5:



5

31

Zur Verankerung über die primäre Hydroxylgruppe kann beispielsweise von einem Thioglycosid 28 ausgegangen werden. Die Abspaltung der TBDPS-Gruppe gelingt mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF. Zur Einführung des Linkers kommt beispielsweise eine Veretherung nach Mitsunobu in Betracht. Der Schutz der 4-Hydroxylgruppe in 30 gelingt unter leichtem Erwärmen mit SEM-Cl und Hünings Base in Dichlormethan.

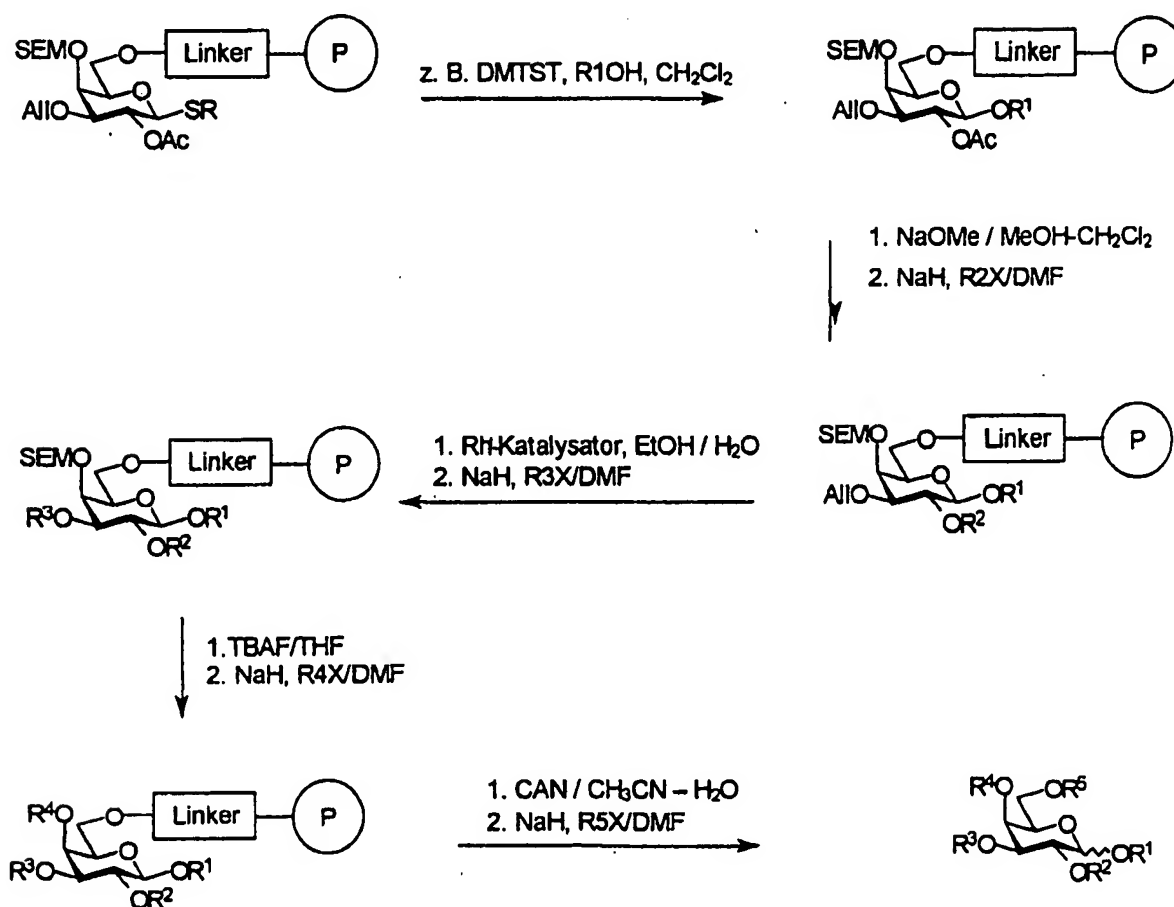
10

Synthesesequenz zur Herstellung von Galactosederivaten, die über die 1-OH-Gruppe an einen polymeren festen Träger gebunden sind (Schema 6)

- 5 Nach Anbindung des Glycosids an den festen polymeren Träger sind zuerst die 1-OH-Gruppe und die 2-OH-Gruppe in der gewünschten Reihenfolge zu funktionalisieren, anschließend werden nacheinander die SEM-Gruppe und der Allylether entfernt und die 3- und 4-Position derivatisiert. Anschließend erfolgt die Ablösung vom festen Polymer, beispielsweise mit Cerammoniumnitrat (CAN) und die Funktionalisierung der 6-OH-Funktion.

10

Schema 6:

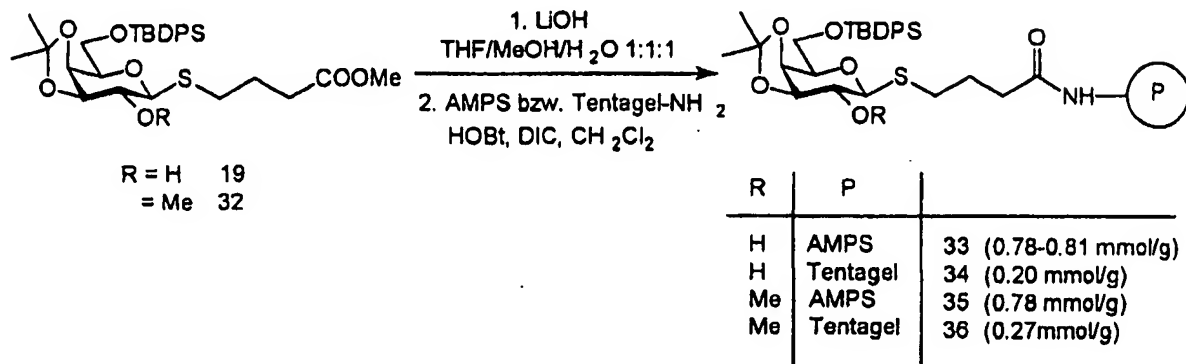


15

Kupplung eines Galactosylmercaptobuttersäuremethylesters auf einen aminofunktionalisierten polymeren Träger über die 1-Position (Schema 7)

Schema 7

5



- Die Verbindungen der Formel II, IIa, IIb und IIc sind aufgrund ihrer Multivalenz und ihrer definierten räumlichen Anordnung als Gerüstbausteine für biologische Mimetika, zum Beispiel Peptidmimetika geeignet und stellen ein wertvolles Hilfsmittel für die Herstellung und/oder Auffindung neuer Leitstrukturen und der Identifikation von potentiellen Wirkstoffen dar.
- Die mit Hilfe der Verbindungen der Formel II, IIa, IIb oder IIc hergestellten Verbindungen der Formel I besitzen potentiell diagnostische und/oder pharmakologische Wirkung bei verschiedene Erkrankungsformen. Beispielsweise seien Autoimmunkrankheiten und Krebserkrankungen genannt.
- Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sowie deren physiologisch verträglichen Salze eignen sich aufgrund ihrer potentiell wertvollen pharmakologischen Eigenschaften sehr gut zur Anwendung als Heilmittel bei Säugern, insbesondere dem Menschen.
- Die vorliegende Erfindung betrifft daher ferner ein Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze sowie deren Verwendung für die Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie

oder Prophylaxe von Autoimmunerkrankheiten, beispielsweise Rheuma oder Krebserkrankungen.

Die Arzneimittel eignen sich im besonderen zur Behandlung von akuten und
5 chronischen Entzündungen, die sich pathophysiologisch durch eine Störung der Zellzirkulation, beispielsweise von Lymphozyten, Monozyten und neutrophilen Granulozyten, kennzeichnen lassen. Hierzu zählen Autoimmunerkrankungen wie akute Polyarthritis, rheumatoide Arthritis und Insulin-abhängige Diabetes (Diabetes mellitus IDDM) akute und chronische Transplantatabstoßungen, Schocklunge
10 (ARDS, adult respiratory distress syndrome), entzündliche und allergische Hauterkrankungen wie beispielsweise Psoriasis und Kontakt-Ekzeme, Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Myokardinfarkt, Reperusionsverletzungen nach Thrombolyse, Angioplastie oder By-Pass-Operationen, septischer Schock und systemischer Schock. Eine weitere potentielle Indikation ist die Behandlung
15 metastasierender Tumoren. Darüberhinaus können diese Arzneimittel, die stabil im sauren Milieu des Magens sind, zur antiadhäsiven Therapie von *Helicobacter Pylori* und verwandten Mikroorganismen ggf. auch in Kombination mit Antibiotika eingesetzt werden. Ferner ist mit Hilfe dieser Arzneimittel eine Therapie der cerebralen Form der Malaria denkbar.

20 Weitere potentielle Anwendungsmöglichkeiten der Arzneimittel liegen in der Behandlung von Stoffwechselerkrankungen, wie Diabetes und Arteriosklerose, von Erkrankungen des Herz-Kreislaufs- und des zentralen Nervensystems sowie von Erkrankungen des Knochenstoffwechsels, sowie in deren Einsatz als Antiinfektivum
25 oder als Arzneimittel mit immunmodulierenden Eigenschaften.

Arzneimittel, die eine Verbindung der Formel I enthalten, können dabei oral, parenteral, intravenös, rektal oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung
30 abhängig ist. Die Verbindungen I können dabei allein oder zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositorien-Grundlagen, Tablettenhilfsstoffen, und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel,

- 5 Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten

- 10 Verdünnungsmittel vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Stechkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl
- 15 als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen,

- 20 gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus
- 25 den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittels,

30 wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel.

Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine

solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%.

- Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab; außerdem auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers.
- 10 Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleiner Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilten Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen. Die zu verabreichende Tagesdosis kann außerdem von der Anzahl der während des Krankheitsverlaufs exprimierten Rezeptoren abhängig sein. Es ist vorstellbar, daß im
- 15 Anfangsstadium der Krankheit nur wenige Rezeptoren auf der Zelloberfläche exprimiert werden und demzufolge die zu verabreichende Tagesdosis geringer ist als bei stark erkrankten Patienten.

- Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei Im
- 20 Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg/kg, vorzugsweise mindestens 0,01 mg/kg, bis höchstens 10 mg/kg, vorzugsweise höchstens 1 mg/kg Körpergewicht.

- 25 Leukozyten-Adhäsion - Prüfung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen in vivo

- Bei entzündlichen Prozessen und anderen, die Zytokine aktivierenden Zuständen spielt die Gewebszerstörung durch einwandernde oder die Mikrozirkulation
- 30 blockierende Leukozyten eine entscheidende Rolle. Die erste und für den weiteren Krankheitsprozeß entscheidende Phase ist die Aktivierung von Leukozyten innerhalb der Blutbahn, insbesondere im prä- und postkapillären Bereich. Dabei kommt es, nachdem die Leukozyten den Axialstrom des Blutes verlassen haben, zu einem

ersten Anheften der Leukozyten an der Gefäßinnenwand, d.h. am Gefäßendothel. Alle darauf folgenden Leukozyteneffekte, d.h. die aktive Durchwanderung durch die Gefäßwand und die anschließende orientierte Wanderung im Gewebe, sind Folgereaktionen (Harlan, J.M., Leukocyte-endothelial interaction, Blood 65, 513-525, 1985).

Diese rezeptorvermittelte Interaktion von Leukozyten und Endothelzellen wird als ein initiales Zeichen des Entzündungsprozesses angesehen. Neben den schon physiologisch exprimierten Adhäsionsmolekülen kommt es unter der Einwirkung von Entzündungsmediatoren (Leukotriene, PAF) und Zytokinen (TNF-alpha, Interleukinen) zur zeitlich gestuften, massiven Expression von Adhäsionsmolekülen auf den Zellen. Sie werden derzeit in drei Gruppen eingeteilt: 1. Immunglobulin-Gensuperfamilie, 2. Integrine und 3. Selektine. Während die Adhäsion zwischen Molekülen der Ig-Gensuperfamilie und den Protein-Protein-Bindungen abläuft, stehen bei der Kooperation zwischen Selektinen Lektin-Kohlehydrat-Bindungen im Vordergrund (Springer, T.A., Adhesion receptors of the immune system. Nature 346, 425-434, 1990; Huges, G., Cell adhesion molecules - the key to an universal panacea, Scrips Magazine 6, 30-33, 1993; Springer, T.A., Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration; The multistep paradigm. Cell 76, 301-314, 1994).

20

Die Prüfung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen in vivo kann gemäß folgender Methode erfolgen:

Die induzierte Adhäsion von Leukozyten wird mit einer intravitalmikroskopischen Untersuchungstechnik im Mesenterium der Ratte quantifiziert (Atherton A. and Born G.V.R., Quantitative investigations of the adhesiveness of circulating polymorphonuclear leukocytes to blood vessel walls. J. Physiol. 222, 447-474, 1972; Seiffge, D. Methoden zur Untersuchung der Rezeptor-vermittelten Interaktion zwischen Leukozyten und Endothelzellen im Entzündungsgeschehen, in: Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu Tierversuchen in der biomedizinischen Forschung, Schöffl, H. et al., (Hrsg.) Springer, 1995 (im Druck)). Unter Inhalations-Äthernarkose wird eine Dauernarkose durch intramuskuläre Injektion von Urethan (1,25 mg/kg KG) eingeleitet. Nach Freipräparation von Gefäßen (V. femoralis zur Injektion von

Substanzen und A. carotis zur Blutdruckmessung) werden Katheter in diese eingebunden. Danach wird das entsprechende transparente Gewebe (Mesenterium) nach den in der Literatur bekannten Standardmethoden freigelegt und auf dem Mikroskopisch ausgelagert und mit 37 °C warmen Paraffinöl überschichtet (Menger, M.D. and Lehr, H., A. Scope and perspectives of intravital microscopy-bridge over from in vitro to in vivo, Immunology Today 14, 519-522, 1993). Die Applikation der Testsubstanz erfolgt i.v. am Tier (10mg/kg). Die experimentelle Erhöhung der Blutzell-Adhäsion wird durch systemische Verabreichung von Lipopolysaccharid (LPS, 15 mg/kg) 15 Minuten nach Applikation aus Testsubstanz durch Zytokin-Aktivierung ausgelöst (Foster S.J., Mc Cormick L.M., Ntoli B.A. and Campbell D., Production of TNF-alpha by LPS-stimulated murine, rat and human blood and its pharmacological modulation, Agents and Actions 38, C77-C79, 1993, 18.01.1995). Die dadurch verursachte erhöhte Adhäsion von Leukozyten am Endothel wird direkt vitalmikroskopisch oder mit Hilfe von Fluoreszenzfarbstoffen quantifiziert. Alle Meßvorgänge werden per Videokamera aufgenommen und auf einem Videorekorder gespeichert. Über einen Zeitraum von 60 Minuten wird alle 10 Minuten die Anzahl der rollenden Leukozyten (d.h. alle sichtbar rollenden Leukozyten, die langsamer als die strömenden Erythrozyten sind) und die Anzahl an haftenden Leukozyten am Endothel (Verweildauer länger als 5 Sekunden) erfaßt. Nach Beendigung des Versuches werden die narkotisierten Tiere schmerzfrei durch systemische Injektion von T61 exzitationsfrei eingeschläfert. Zur Auswertung werden die Ergebnisse jeweils von 8 behandelten mit 8 unbehandelten Tieren (Kontrollgruppe) verglichen (in Prozenten).

Beispiele

Beispiel 1

N-(2-Thioethyl)-succinimid 2

Eine Lösung von 24.2 g (0.21 mol) Cysteaminhydrochlorid 1 in 50 ml H₂O wird mit 19.7 g (0.23 mol) NaHCO₃ versetzt und für 45 min gerührt. Anschließend wird i. Vak. eingeeengt und der Rückstand in 100 ml Essigsäure aufgenommen. Nach Zugabe von 21.3 g (0.21 mol) Bernstein-säureanhydrid wird die Suspension 3 h unter Reflux

erhitzt. Der beim Erkalten der Lösung entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit kalter Essigsäure gewaschen und das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1:1) gereinigt. Ausbeute : 13.0 g (38%), farbloser, amorpher Feststoff.

- 5 $R_f = 0.71$ (EtOAc:HOAc = 30:1 v/v), Schmp.: 44-45°C.
 $C_6H_9NO_2S$ (159.2) Ber.: C 45.26 H 5.70 N 8.80 S 20.14
 Gef.: C 45.16 H 5.76 N 8.71 S 20.20

Beispiel 2

- 10 N-[2-S-(2',4',6'-Tri-O-acetyl-3'-O-allyl-D-glucopyranosyl)-thioethyl]-succinimid 4

Zu einer unter Argon auf 0°C abgekühlten Lösung von 2.0 g (5.15 mmol) des Acetats 3 und 980 mg (6.18 mmol) N-(2-Thioethyl)-succinimid 2 in 55 ml absol. CH_2Cl_2 werden 4 ml (32 mmol) Bortrifluoridetherat in 10 ml absol. CH_2Cl_2 zugetropft. Danach wird die

- 15 Eiskühlung entfernt und die Reaktion bei Raumtemp. weitergeführt. Nach 16 h wird mit 100 ml CH_2Cl_2 versetzt und zweimal mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (2:1) gereinigt und anschließend das Produkt aus Ethylacetat/n-Pentan umgefällt. Ausbeute :
 20 1.71 g (75%), farbloser, amorpher Feststoff.

$R_f = 0.27$ (PE:EtOAc = 1:2 v/v), $[\alpha]_D^{25} = -41.8$ (c 1.0, $CHCl_3$), Schmp.: 108°C.

$C_{21}H_{29}NO_{10}S$ (487.5) Ber.: C 51.74 H 6.00 N 2.87 S 6.58

Gef.: C 51.64 H 6.13 N 2.88 S 6.50

- 25 200 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$) : [ppm] = 5.80-5.61 (m 1H, $CH_2=CH$); 5.18-4.97 ($CH_2=CH$, H-2' & H-4'); 4.38 (d, 1H, $J_{2,1} = 10.01$ Hz, H-1'); 4.19-3.94 (m, 4H, $=CH-CH_2$, H-6a/b'); 3.79-3.50 (m, 4H, H-3', H-5' & NCH_2 Cya); 2.93-2.79 (m, 1H, SCH_2 Cya); 2.76-2.61 (m, 1H, SCH_2 Cya); 2.65 (s, 4H, $COCH_2$ Suc); 2.03, 2.02 (2x s, 9H, CH_3 Ac).
 100.6 MHz- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) : [ppm] = 176.6 ($COCH_2$); 169.1 ($COCH_3$); 134.2 ($CH_2=CH$); 116.8 ($CH_2=CH$); 83.3, 81.0, 76.3, 73.0, 71.1, 69.4 (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', $=CH-CH_2$); 62.3 (C-6'); 38.2 (CH_2CO Suc); 28.0 (NCH_2 Cya); 27.2 (SCH_2 Cya); 20.8, 20.7, 20.6 (CH_3 Ac). Durch Chromatographie kann das entstandene α -Anomers
- 30

abgetrennt werden. Ausbeute : 0.19 g (8%), farbloses Öl. $R_f = 0.33$ (PE:EtOAc = 1.2 v/v),

Beispiel 3

5 N-(2-Thioethyl)-bernsteinsäuremonomethylesteramid 6

In 75 ml absol. Acetonitril werden unter Argon 11.0 g (96.8 mmol) Cysteaminhydrochlorid 1 suspendiert. Im Argongegenstrom werden hierzu unter Eiskühlung 60 ml (345.0 mmol) Hünigs Base langsam zugetropft. Nach 5 min werden
 10 16.4 ml (130.0 mmol) Trimethylchlorsilan auf einmal zugegeben. Es wird 10 min bei 0°C gerührt, bevor eine Lösung von 11.93 ml (96.8 mmol) Bernsteinsäuremonomethylesterchlorid 5 in 20 ml absol. Acetonitril zugetropft wird. Nach 30 min bei 0°C und 2 h bei Raumtemp. wird die Lösung in 200 ml Eiswasser geschüttet und das Produkt zweimal mit je 200 ml Ethylacetat extrahiert wird.
 15 vereinigten organischen Phasen werden mit 30 ml 1N HCl, 50 ml ges. NaHCO₃-Lösung sowie 50 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. das Lösungsmittel entfernt. Ausbeute : 13.1 g (71%), schwach gelbliches Öl.
 $R_f = 0.54$ (EtOAc), $R_f = 0.58$ (EtOAc:HOAc = 30:1 v/v).

C₇H₁₃NO₃S (191.3)

20	Ber.:	C 43.96	H 6.85	N 7.32	S 16.76
	Gef.:	C 43.97	H 6.78	N 7.65	S 16.16

90 MHz-¹H-NMR (CDCl₃) : [ppm] = 3.62 (s, 3H, OCH₃); 3.37 (q, $J_{gem} = 6.26$ Hz, CH₂N Cya); 2.80-2.17 (m, 6H, SCH₂, 2x CH₂CO).

25

Beispiel 4

N-[2-S-(2',4',6'-Tri-O-acetyl-3'-O-allyl-b-D-glucopyranosyl)-thioethyl]-bernsteinsäuremonomethylesteramid 7

30 In 120 ml absol. CH₂Cl₂ werden 6.0 g (15.5 mmol) 3 gelöst. Nach Zugabe von 3.32 g (18.5 mmol) des Thiols wird die Lösung unter Argon auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung von 17.5 ml (139 mmol) Bortrifluoridetherat in 20 ml absol. CH₂Cl₂ langsam zugetropft. Danach wird die Eiskühlung entfernt und 6 h

bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung extrahiert, die organische Phase abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat/HOAc (60:30:1) erhält man 6.8 g (85%) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

$R_f = 0.44$ (EtOAc), $R_f = 0.51$ (Toluol:EtOH = 4:1 v/v), Schmp.: 75-77°C, = -5.3 (c 1, CHCl₃). C₂₂H₃₃NO₁₁S (519.57)

Ber.:	C 50.82	H 6.40	N 2.70	S 6.17
-------	---------	--------	--------	--------

10 Gef.:	C 50.74	H 6.44	N 2.76	S 6.23
----------	---------	--------	--------	--------

200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃) : [ppm] = 6.33 (t_b, 1H, J_{gem} = 5.13 Hz, NH); 5.80-5.61 (m, 1H, CH₂=CH); 5.18-4.87 (m, 4H, CH₂=CH, H-2' & H-4'); 4.38 (d, 1H, J_{2,1} = 9.76 Hz, H-1'); 4.11-4.00 (m, 2H, H-6'a/b); 3.62 (s, 3H, CO₂CH₃); 3.59-3.41 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'); 3.38-3.24 (m, 2H, CH₂N Cya); 2.89-2.51 (m, 4H, SCH₂ Cya & CH₂CO₂ Suc); 2.43 (t, 2H, J_{gem} = 6.41 Hz, CH₂CON Suc); 2.05, 2.02, 2.01 (3x s, 9H, CH₃ Ac).

Beispiel 5

N-[2-S-(3'-O-Allyl-D-glucopyranosyl)-thioethyl]-succinimid 8

20

Zu 7.76 g (14.93 mmol) Thioglycosid 7 (Rohprodukt) in 60 ml Methanol p.a. gelöst werden unter Argon 2.6 ml (2.6 mmol) einer 1M NaOMe-Lösung in Methanol gegeben. Die Reaktionslösung wird 12 h bei 50°C gerührt, mit saurem Ionenaustauscher Amberlyst[®] 15 neutralisiert (5 min), der Ionenaustauscher durch Filtration entfernt und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Toluol/EtOH (4:1) erhält man 4.86 g (86%) eines farblosen Öls, das nach einiger Zeit zu einem farblosen, amorphen Feststoff erstarrt. $R_f = 0.27$ (Toluol:EtOH = 4:1 v/v), Schmp.: 98-99°C, = -37.2 (c 1.0, CHCl₃).

C₁₅H₂₃NO₇S (361.4)

30

Ber.:	C 49.85	H 6.41	N 3.88	S 8.87
-------	---------	--------	--------	--------

Gef.:	C 49.89	H 6.62	N 3.86	S 8.83
-------	---------	--------	--------	--------

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃) : [ppm] = 5.98-5.88 (m, 1H, CH₂=CH); 5.27 (d, 1H, J_{vic,trans} = 17.32 Hz, CH₂=CH); 5.16 (d, 1H, J_{vic,cis} = 10.27 Hz, CH₂=CH); 4.43 (dd, 1H, J_{gem} = 12.62 Hz, J_{vic} = 5.58 Hz, =CH-CH₂); 4.32 (d, 1H, J_{2,1} = 9.69 Hz, H-1'); 4.26 (dd, 1H, J_{gem} = 12.91 Hz, J_{vic} = 5.87 Hz, =CH-CH₂); 3.89-3.86 (m, 1H, H-6'a); 3.79-3.68 (m, 3H, H-2', H-4' & H-6'b); 3.54 (t, 1H, J_{2,3} = J_{4,3} = 9.25 Hz, H-3'); 3.44-3.34 (m, 2H, CH₂N Cya); 3.29 (t, J_{3,4} = J_{5,4} = 8.51 Hz, H-5')[□]; 3.09, 3.03 (2x sb, 2H, OH); 2.97-2.90 (m, 1H, SCH₂ Cya), 2.83-2.75 (m, 1H, SCH₂ Cya); 2.71 (s, 4H, CH₂CO Suc).

10 Beispiel 6

N-[2-S-(2'-O-Acetyl-3'-O-allyl-D-glucopyranosyl)-thioethyl]-succinimid 8a

Variante 1 : durch Deacetylierung des Succinimids 4

In 25 ml Methanol p.a. werden 1.15 g (2.36 mmol) Thioglycosids unter Argon auf 0°C abgekühlt. Zu der resultierenden Suspension werden 13 mg (0.24 mmol) NaOMe gegeben. Nach ca. 2 h löst sich der Niederschlag auf und nach weiteren 45 min wird die Reaktion durch Zugabe von saurem Ionenaustauscher Amberlyst[□] 15 beendet. Es wird filtriert, der Ionenaustauscher mit Methanol gewaschen und die vereinigten Filtrate i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Toluol/EtOH (4:1) erhält man 895 mg (94%) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Variante 2 : durch Deacetylierung des acyclischen Derivates 7

Bei -15°C wird eine Lösung von 2.6 g (5.0 mmol) des Glycosids in 50 ml Methanol p.a. mit 27.0 mg (0.5 mmol) NaOMe versetzt. Nach 1 h läßt sich dünn-schichtchromatographisch kein Umsatz erkennen, so daß weitere 27 mg (0.5 mmol) NaOMe zugegeben werden und die Temperatur auf 0°C erhöht wird. Da im Dünnschichtchromatogramm das Entstehen eines weiteren, polareren Produktes zu erkennen ist (Deacetylierung an der 2-Position), wird nach 6 h die Reaktion durch Zugabe von saurem Ionenaustauscher Amberlyst[□] 15 abgebrochen. Die Lösung wird filtriert, der Ionenaustauscher mit Methanol gewaschen und i. Vak. das Lösungsmittel von den vereinigten Filtraten entfernt. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Toluol/EtOH (4:1) gereinigt. Ausbeute : 1.2 g (90%), farbloser, amorpher Feststoff.

$C_{17}H_{25}NO_8S$ (403.5) Ber.: C 50.61 H 6.25N 3.47S 7.95

Gef.: C 49.85 H 6.59N 3.87S 7.95

200 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$) : [ppm] = 5.92-5.73 (m, 1H, $CH_2=CH$); 5.24-5.08 (m, 2H, $CH_2=CH$); 4.86 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{3,2} = 9.52$ Hz, H-2'); 4.37 (d, 1H, $J_{2,1} = 7.76$ Hz, H-1'); 4.25-4.08 (m, 2H, $=CH-CH_2$); 3.91-3.55 (m, 4H, H-3', H-4', H-6'a/b); 3.49-3.34 (m, 4H, H-5', CH_2N Cya & OH); 2.99-2.71 (m, 2H, SCH_2 Cya); 2.68 (s, 4H, CH_2CO Suc); 2.04 (s, 3H, CH_3 Ac).

Beispiel 7

10 N-[2-S-(2'-O-Acetyl-3'-O-allyl-6'-O-tert.-butyldiphenylsilyl- D-glucopyranosyl)-thioethyl]-succinimid 9

In 20 ml absol. CH_2Cl_2 wird 1.0 g (2.48 mmol) des Succinimids 8a gelöst, mit 583 mg (10.7 mmol) Imidazol, 0.74 ml (3.57 mmol) tert.-Butyldiphenylchlorsilan sowie einer
15 Spatelspitze DMAP versetzt und bei Raumtemp. gerührt. Nach 2 h wird mit 100 ml CH_2Cl_2 verdünnt und mit 50 ml 1N HCl und ges. NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und i. Vak. das Lösungsmittel entfernt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1:1) erhält man 1.43 g (90%) eines farblosen Feststoffs.

20 $R_f = 0.47$ (PE:EtOAc = 1:1 v/v), Schmp.: 39-40°C.

$C_{33}H_{43}NO_8SSi$ (641.9) Ber.: C 61.75 H 6.75N 2.18S 5.00

Gef.: C 61.58 H 7.12N 2.17S 4.81

400 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$) : [ppm] = 7.67-7.65 (m, 4H, PhSi); 7.42-7.33 (m, 6H, PhSi); 5.89-5.82 (m, 1H, $CH_2=CH$); 5.24 (dd, 1H, $J_{vic,trans} = 17.22$ Hz, $J_{gem} = 1.58$ Hz, $CH_2=CH$); 5.14 (d, 1H, $J_{vic,cis} = 10.41$ Hz, $CH_2=CH$); 4.91 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{3,2} = 9.56$ Hz, H-2'); 4.42 (d, 1H, $J_{2,1} = 9.97$ Hz, H-1'); 4.25-4.14 (m, 2H, $=CH-CH_2$); 3.90 (d, 2H, $J = 4.51$ Hz, H-6'a/b); 3.76 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{5,4} = 9.21$ Hz, H-4'); 3.70-3.63 (m, 2H, H-3' & H-5'); 3.47-3.41 (m, 2H, CH_2N Cya); 2.89 (s, 1H, OH); 2.87-2.81 (m, 1H, SCH_2 Cya); 2.75-2.62 (m, 1H, SCH_2 Cya); 2.61 (s, 4H, CH_2CO Suc); 2.07 (s, 3H, CH_3 Ac); 1.01
30 (s, 9H, CH_3 tBuSi).

Beispiel 8

N-[2-S-(2'-O-Acetyl-3'-O-allyl-6'-O-tert.-butyldiphenylsilyl-4'-O-(1''-(R/S)-ethoxyethyl)-D-glucopyranosyl)-thioethyl]-succinimid 10

Eine Lösung von 1.26 g (1.96 mmol) des Succinimids 9 in 20 ml absol. CH₂Cl₂ wird mit 0.94 ml (9.80 mmol) Ethylvinylether und 246 mg (0.98 mmol) Pyridinium-toluol-4-sulfonat versetzt und bei Raumtemp. gerührt. Nach 3 h wird die Reaktionslösung mit 50 ml CH₂Cl₂ verdünnt und zweimal mit je 30 ml ges. NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. das Lösungsmittel entfernt. Ausbeute : 1.37 g (98%), farbloses Öl.

10 R_f = 0.59 (PE:EtOAc = 1:1 v/v),

C₃₇H₅₁NO₉SSi (714.0) Ber.: C 62.25 H 7.20 N 1.96 S 4.49

Gef.: C 61.61 H 6.86 N 2.00 S 5.06 (Rohprodukt)

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃) : [ppm] = 7.70-7.65 (m, 4H, PhSi); 7.40-7.33 (m, 6H, PhSi); 5.85-5.81 (m, 1H, CH₂=CH); 5.25-5.08 (m, 2H, CH₂=CH); 4.93-4.87 (m, 1H, H-2□); 4.80 (q, □0.5H, J_{gem} = 5.29 Hz, CHCH₃ EE); 4.65 (q, □0.5H, J_{gem} = 5.28 Hz, CHCH₃ EE); 4.42 (d, 1H, J_{2,1} = 9.68 Hz); 4.23 (dd, 1H, J_{gem} = 12.62 Hz, J_{vic} = 5.57 Hz, =CH-CH₂); 4.16 (dd, 1H, J_{gem} = 12.62 Hz, J_{vic} = 5.58 Hz, =CH-CH₂); 3.90-3.86 (m, 2H, H-6□a/b); 3.75 (t, 1H, J_{3,4} = J_{5,4} = 9.25 Hz, H-4□); 3.68-3.58 (m, 3H, H-3□ & CH₂N Cya); 3.52-3.41 (m, 3H, H-5□ & CH₃CH₂O EE); 2.86-2.81 (m, 1H, SCH₂ Cya); 2.74 (m, 1H, SCH₂ Cya); 2.60 (s, 4H, CH₂CO Suc); 2.06 (s, 3H, CH₃ Ac); 1.28-1.11 (m, □4.5H, CHCH₃ & CH₃CH₂O EE); 1.00 (s, 9H, CH₃ tBuSi); 0.89 (t, □1.5H, J = 6.90 Hz, CH₃CH₂O EE).

Beispiel 9

25 N¹-[2-S-(2'-O-Acetyl-3'-O-allyl-6'-O-tert.-butyldiphenylsilyl- D-glucopyranosyl)-thioethyl]-N⁴-benzyl-bersteinsäurediamid

In 30 ml THF werden 2.8 g (4.36 mmol) des Succinimids 9 gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 15 mg LiOH (4.8 mmol) in 10 ml H₂O wird 1.5 h bei 0°C gerührt, anschließend mit 1N HCl auf pH = 2.5 angesäuert und zweimal mit je 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit.

Das so erhaltene Rohprodukt wird in 30 ml absol. CH_2Cl_2 mit 0.96 ml (8.72 mmol) Benzylamin, 767 mg (6.54 mmol) N-Hydroxysuccinimid sowie 900 mg (4.36 mmol) N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid versetzt. Nach 16 h wird der ausgefallene Harnstoff abfiltriert und mit CH_2Cl_2 gewaschen. Die vereinigten Filtrate mit 50 ml 1N HCl sowie
 5 50 ml ges. NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat-Gemischen gereinigt. Ausbeute : 2.13 g (67%), farbloser, amorpher Feststoff.

$R_f = 0.53$ (EtOAc), $R_f = 0.33$ (EtOAc:PE:HOAc = 30:30:1 v/v), Schmp.: 46-47°C,

10 $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_8\text{SSi}$ (735.0) Ber.: C 65.37 H 7.13 N 3.81 S 4.36

Gef.: C 63.68 H 6.83 N 3.71 S 4.45

200 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3) : [ppm] = 7.77-7.64 (m, 4H, PhSi); 7.50-7.28 (m, 6H, PhSi); 7.25-7.13 (m, 5H, Ph Amid); 6.52 (t, 1H, $J_{\text{gem}} = 5.37$ Hz, NH); 6.34 (t, 1H, $J_{\text{gem}} = 5.37$ Hz, NH); 5.95-5.76 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5.28-5.12 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 4.90 (t,
 15 1H, $J_{1,2} = J_{3,2} = 9.53$ Hz, H-2 \square); 4.46-4.36 (m, 3H, H-1 \square , CH_2 -Ph Amid); 4.28-4.04 (m, 2H, $=\text{CH}-\text{CH}_2$); 3.91-3.89 (m, 2H, H-6 \square a/b); 3.69 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{5,4} = 9.28$ Hz, H-4 \square); 3.52-3.26 (m, 5H, H-3 \square , H-5 \square , CH_2N Cya); 2.94 (s, 1H, OH); 2.85-2.58 (m, 2H, SCH_2 Cya); 2.47-2.34 (m, 4H, CH_2CO Suc); 2.08 (s, 3H, CH_3 Ac); 1.03 (s, 9H, CH_3 tBuSi).

20

Darstellung des Galactose-Bausteines

Beispiel 10

4-S-(2',3',4',6'-tetra-O'-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-mercaptobuttersäuremethylester

25 16

Eine Lösung von 12 g (30 mmol) 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl-galactose 14 und 5.5 g Mercaptobuttersäuremethylester 15 in 150 ml abs. Dichlormethan wird mit 10 g ausgeheiztem Molsieb 4Å wird 1 h vorgerührt. Man kühlt dann auf 0 °C ab und tropft
 30 30 ml Bortrifluorid-Ethyletherat in 30 ml abs. Dichlormethan zu der Reaktionsmischung. Anschließend läßt man auf Raumtemp. kommen. Nach 24 h saugt man über Celite ab und rührt die organische Phase dreimal mit je 300 ml ges. NaHCO_3 -Lösung. Anschließend wird mit 600 ml Wasser gewaschen, über MgSO_4

getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Man reinigt das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:1, Säule 20 × 8 cm). Ausb. 12.5 g (90 %), gelber Sirup, $R_f = 0.46$ (Petrolether/Ethylacetat 1:1)

5 Beispiel 11

4-S-(6-O'-tert-Butyldiphenylsilyl)- β -D-galactopyranosyl-mercaptoputtersäuremethylester 18

- Man löst 4.21 g (9.1 mmol) 16 in 40 ml abs. Methanol und fügt 0.098 g (1.82 mmol)
- 10 Natriummethanolat zu. Nach 4 h neutralisiert man mit saurem Ionentauscher Amberlite[®] IR 120. Das Harz wird abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. und Trocknen i. Hochvak. erhält man quant. S-b-D-galactopyranosyl-mercaptoputtersäuremethylester 17 als farbl. Feststoff, $R_F =$
- 15 0.56 (Chloroform/Methanol 2:1). Das Rohprodukt wird in 20 ml DMF gelöst und mit 1.24 g (18.1 mmol) Imidazol und 3.25 ml (12.7 mmol) tert-Butyldiphenylsilylchlorid versetzt. Man läßt 5 h bei Raumtemp. rühren und bricht dann die Reaktion durch Zusatz von 10 ml Wasser ab. Nach 10 min verdünnt man mit 60 ml Dichlormethan und wäscht dreimal mit je 40 ml Wasser. Die org. Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und nach Filtration i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel
- 20 chromatographisch gereinigt. Ausb. 4.44 g (92 %), $R_F = 0.23$ (Petrolether/Ethylacetat 1:1), 0.63 (Ethylacetat/Essigsäure 30:1). □
- 400 MHz-¹H-NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 7.98–7.64; 7.40–7.36 (m, 10H, SiPh₂), 4.25 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.6$ Hz, 1-H), 4.10 (s, 1H, 4-H), 3.88 (dd, 1H, $J_{gem} = 10.4$ Hz, $J_{6a,5} = 6.3$ Hz, 6-H_a), 3.84 (dd, 1H, $J_{gem} = 10.9$ Hz, $J_{6b,5} = 5.3$ Hz, 6-H_b), 3.69 (dd, 1H, $J_{2,1} = 9.4$ Hz, $J_{2,3} = 9.2$ Hz, 2-H), 3.59 (s, 3H, COOCH₃), 3.56 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.1$ Hz, 3-H), 3.52 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 5.7$ Hz, $J_{5,6b} = 5.0$ Hz, 5-H), 3.06 (s_{br}, □ 3H, OH), 2.72 (dt, 1H, $J_{gem} =$
- 25 13.9 Hz, $J_{vic} = 7.0$ Hz, SCH_a), 2.66 (dt, 1H, $J_{gem} = 13.9$ Hz, $J_{vic} = 7.0$ Hz, SCH_b), 2.40–2.36 (m_c, 2H, CH₂COOMe), 1.95–1.89 (m_c, 2H, SCH₂CH₂), 1.02 (s, 9H, SiC(CH₃)₃). □
- 100.6 MHz-¹³C-NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] = 173.5 (COOMe), 135.6; 135.5; 133.1; 133.0; 129.9; 127.8 (SiPh₂), 86.0; 78.4; 75.0; 70.5; 69.1; 63.2 (C-1 □ C-6), 51.5 (COOCH₃), 32.7 (SCH₂), 29.2 (CH₂COOMe), 26.8 (SiC(CH₃)₃), 25.3 (SCH₂CH₂),
- 30 19.1 (SiC(CH₃)₃).

Beispiel 12

4-S-(6-O'-tert-butyldiphenylsilyl-3,4-O'-isopropyliden-β-D-galactopyranosyl)-
mercaptopropionsäuremethylester 19

- 5 Man löst 4.15 g (7.78 mmol) 18 in 35 ml Acetondimethylacetal und rührt nach Zugabe von 28 mg p-TsOH 4 h bei Raumtemp. Anschließend neutralisiert man mit Triethylamin. Die Lösung wird i. Vak. eingengt und der ölige Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:1, Säule 20 × 5 cm) von Verunreinigungen befreit.
- 10 Ausb. 4.03 g (90 %), farbloses Öl, $R_F = 0.54$ 1:1 (Petrolether/Ethylacetat 1:1). □
400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): d[ppm] = 7.70–7.66, 7.44–7.33 (m, 10H, Ph-H), 4.31 (dd, 1H, $J_{4,3} = 5.3$ Hz, $J_{4,5} = 1.3$ Hz, 4-H), 4.21 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.3$ Hz, 1-H), 4.04 (dd, 1H, $J_{3,2} = 7.0$ Hz, $J_{3,4} = 5.6$ Hz, 3-H), 3.90 (dd, 1H, $J_{gem} = 10.8$ Hz, $J_{6a,5} = 1.2$ Hz, 6-H_a), 3.88 (dd, 1H, $J_{gem} = 10.8$ Hz, $J_{6b,5} = 4.8$ Hz, 6-H_b), 3.87–3.85 (m, 1H, 5-H), 3.60
15 (s, 3H, COOCH₃), 3.52 (dd, $J_{2,1} = 8.8$ Hz, $J_{2,3} = 8.5$ Hz, 2-H), 2.75 (dt, 1H, $J_{gem} = 13.2$ Hz, $J_{vic} = 7.0$ Hz, SCH_a), 2.35 (dt, 1H, $J_{gem} = 13.2$ Hz, $J_{vic} = 7.0$ Hz, SCH_b), 2.42–2.39 (m_c, 2H, CH₂COOMe), 1.96–1.89 (m_c, 2H, SCH₂CH₂), 1.50 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.34 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.03 (s, 9H, C(CH₃)₃). □ 100.6 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃), d[ppm] = 173.3 (COOMe), 135.6; 135.5; 129.7; 127.7; 127.6 (C-Ph), 110.0 (C(CH₃)₃), 85.6;
20 79.1; 77.3; 73.3; 72.4; 62.7 (C-1 - C-6), 51.5 (COOCH₃); 32.5 (SCH₂), 29.4 (CH₂COOMe), 28.2 (C(CH₃)₂), 26.8 (C(CH₃)₃), 26.2 (C(CH₃)₂), 25.2 (SCH₂CH₂).

Beispiel 13

4-S-(2-O'-acetyl-6-O'-tert-butyldiphenylsilyl-3,4-O'-isopropyliden-β-D-
25 galactopyranosyl)-mercaptobuttersäuremethylester 20

- Eine Lösung von 27.6 g (48 mmol) 19 in 100 ml Acetanhydrid-Pyridin (1:1) wird bei Raumtemp. 5 h gerührt. Anschließend engt man i. Hochvak. ein und nimmt in 100 ml Dichlormethan auf. Die Lösung wird mit je 50 ml 0.5 N HCl, ges. NaHCO₃-Lösung
30 und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ befreit man i. Vak. vom Lösungsmittel. Eine Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1, Säule 30 × 10 cm) liefert die Titelverbindung. Ausb. 24.3 g (82%), farbloses Öl,

$R_F = 0.66$ (Petrolether/Ethylacetat 1:1). \square 400 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] =$
 7.70-7.66, 7.43-7.33 (m, 10H, Ph-H), 4.98 (dd, $J_{2,1} = 10.0$ Hz, $J_{2,3} = 7.3$ Hz, 2-H),
 4.34 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.3$ Hz, 4-H), 4.31 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.3$ Hz, 1-H), 4.15 (dd, 1H, $J_{3,2} =$
 7.3 Hz, $J_{3,4} = 5.2$ Hz, 3-H), 4.10-3.86 (m, 3H, 6- $\text{H}_{a,b}$, 5-H), 3.58 (s, 3H, COOCH_3),
 5 2.72 (dt, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.9$ Hz, $J_{\text{vic}} = 7.0$ Hz, SCH_a), 2.60 (dt, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.6$ Hz, $J_{\text{vic}} =$
 7.0 Hz, SCH_b), 2.41-2.32 (m_c , 2H, CH_2COOMe), 2.08 (s, 3H, COCH_3), 1.93-1.83
 (m_c , 2H, SCH_2CH_2), 1.53 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.03 (s, 9H,
 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). \square 100.6 MHz- ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] =$ 173.2 (COOMe), 169.5 (COMe),
 135.5; 135.5; 133.4; 133.3; 129.7; 127.6; 127.6 (C-Ph), 110.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 82.7; 77.4;
 10 76.7; 73.4; 71.7; 62.6 (C-1 - C-6), 51.4 (COOCH_3), 32.6 (SCH_2), 29.1 (CH_2COOMe),
 27.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.9 (COCH_3), 19.2
 (SCH_2CH_2).

Beispiel 14

15 4-S-(3-O'-allyl-2-O'-acetyl-4-O'-[1-(R/S)-ethoxyethyl]-6-O'-tert-butylidiphenylsilyl- β -D-
 galactopyranosyl)-mercaptobuttersäuremethylester 21

a) 4-S-(2-O'-acetyl-6-O'-tert-butylidiphenylsilyl- β -D-galactopyranosyl)-
 mercaptobuttersäuremethylester

20

Eine Lösung von 23.97 g (38.86 mmol) 20 in 370 ml CHCl_3 wird mit 0.35 g
 (1.84 mmol) p-Toluolsulfonsäure und 22.70 ml (270 mmol) Ethandithiol zum
 Rückfluß erhitzt. Nach 5 h kühlt man auf Raumtemp. ab und wäscht mit je 50 ml ges.
 Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 0.5 N HCl und Wasser. Die organische Phase
 25 wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Produkt wird durch Chromatographie an
 Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 1:1) rein gewonnen. Ausb. 16.66 g
 (74 %), farbloses Öl,

30 $R_F = 0.16$ (Petrolether/Ethylacetat 2:1). \square 400 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] =$ 7.68-
 7.63, 7.42-7.34 (m, 10H, Ph-H), 5.06 (dd, $J_{2,1} = 9.6$ Hz = $J_{2,3} = 9.6$ Hz, 2-H), 4.31 (d,
 1H, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, 1-H), 4.11 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.3$ Hz, 4-H), 3.92-3.84 (m, 2H, 6- $\text{H}_{a,b}$), 3.61
 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.4$ Hz, 3-H), 3.58 (s, 3H, COOCH_3), 3.50 (t, 1H, $J_{5,6} = 5.5$ Hz, 5-H),
 2.73 (dt, 1H, $J_{\text{gem}} = 13.0$ Hz, $J_{\text{vic}} = 7.2$ Hz, SCH_a), 2.59 (dt, 1H, $J_{\text{gem}} = 13.0$ Hz, $J_{\text{vic}} =$
 7.2 Hz, SCH_b), 2.40-2.16 (m_c , 2H, CH_2COOMe), 2.09 (s, 3H, COCH_3), 2.01-1.81 (m_c ,

2H, SCH₂CH₂), 1.03 (s, 9H, C(CH₃)₃). □ 100.6 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃), d[ppm] = 173.4 (COOMe), 170.8 (COMe), 135.5; 135.4; 132.9; 132.7; 129.9; 127.8 (C-Ph), 83.2; 78.1; 73.7; 71.2; 69.6; 63.3 (C-1 - C-6), 51.5 (COOCH₃), 32.6 (SCH₂), 28.8 (CH₂COOMe), 26.8 (C(CH₃)₃), 25.1 (C(CH₃)₃), 20.9 (COCH₃) 19.1 (SCH₂CH₂).

5

b) 4-S-(3-O'-allyl-2-O'-acetyl-6-O'-tert-butyl-diphenylsilyl-β-D-galactopyranosyl)-mercaptobuttersäuremethylester

Man erhitzt eine Mischung von 5.7 g (9.8 mmol) der Verbindung aus Bsp. 14a) und
 10 3.3 g (9.43 mmol) Dibutylzinnoxid in 70 ml Benzol 8 h am Wasserabscheider zum Rückfluß. Anschließend destilliert man 35 ml Benzol ab und versetzt mit 1.76 g (9.43 mmol) Tetrabutylammoniumbromid und 1.35 ml (15.6 mmol) Allylbromid. Die Lösung wird 16 h bei 50°C gerührt. Nach Zusatz von 5 ml Methanol wird i. Vak. weitgehend eingeeengt. Man nimmt in 50 ml Dichlormethan auf und wäscht mit dreimal mit je
 15 10 ml Wasser. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1, Säule 15 × 5 cm).

an Kieselgel gereinigt. Ausb. 3.79 g (63%) gelbliches Öl,

R_F = 0.34 (Petrolether/Ethylacetat 4:1). □ 400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): d[ppm] =

20 7.68□7.65; 7.42□7.34 (m, 10H, Ph-H), 5.90□5.80 (m_c, 1H, =CH), 5.26 (d, 1H, J_{vic} = 17.6 Hz, CH_{trans}=), 5.20 (dd, 1H, J_{2,1} = 10.0 Hz, J_{2,3} = 9.8 Hz, 2-H, R+S), 5.18 (d, 1H, J_{vic} = 11.8 Hz, CH_{cis}=), 4.30 (d, 1H, J_{1,2} = 10.0 Hz, 1-H), 4.16 (d, 1H, J_{4,5} = 2.7 Hz, 4-H), 4.11 (dd, 1H, J_{gem} = 12.9 Hz, J_{vic} = 5.6 Hz, =CH-CH_a), 4.03 (dd, 1H, J_{gem} = 12.9 Hz, J_{vic} = 5.6 Hz, =CH-CH_b), 3.94 (dd, 1H, J_{gem} = 10.3 Hz, J_{6a,5} = 6.5 Hz, 6-H_a),
 25 3.86 (dd, 1H, J_{gem} = 10.3 Hz, J_{6b,5} = 5.6 Hz, 6-H_b), 3.59 (s, 3H, COOCH₃) 3.50 (dd, 1H, J_{5,6a} = J_{5,6b} = 5.9 Hz, 5-H), 3.44 (dd, 1H, J_{3,2} = 9.4 Hz, J_{3,4} = 2.7 Hz, 3-H), 2.75 (dt, 1H, J_{gem} = 13.2 Hz, J_{vic} = 7.0 Hz, SCH_a), 2.61 (dt, 1H, J_{gem} = 13.2 Hz, J_{vic} = 7.0 Hz, SCH_b), 2.37□? (m_c, 2H, SCH₂CH₂), 2.07 (s, 3H, COCH₃), 1.88□? (m_c, 2H, CH₂COOMe), 1.03 (s, 9H, SiC(CH₃)₃).

30

c) 4-S-(3-O'-allyl-2-O'-acetyl-4-O'-[1-(R/S)-ethoxyethyl]-6-O'-tert-butyl-diphenylsilyl-β-D-galactopyranosyl)-mercaptobuttersäuremethylester

In 45 ml Dichlormethan werden 1.95 g (3.15 mmol) der Verbindung nach Beispiel 14b) gelöst und nach Zugabe von 45 ml Ethylvinylether und 0.39 g (1.56 mmol) Pyridium-p-toluolsulfonat 4 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird in ges. NaHCO₃-Lösung gegossen und die wäßr. Phase mit Ethylacetat extrahiert. Anschließend werden die
 5 vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1, Säule 15

2 cm). Ausb. 1.49 g (69%), farbloses Öl, R_F = 0.39 (Petrolether/Ethylacetat 4:1). □

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 8.03□8.01; 7.69□7.36 (m, 10H, Ph-H), 5.80□5.65
 10 (2m_c, 1H, =CH, R+S), 5.56, 5.50 (2dd, 1H, J_{2,1} = J_{2,3} = 9.8 Hz, 2-H, R+S), 5.26-5.01 (m, 2H, CH_{trans}=, CH_{cis}=, R+S), 4.94 (q, 1H, CHCH₃), 4.52, 4.46 (2d, 1H, J_{1,2} = 10.3 Hz, 1-H, R+S), 4.16□3.45 (m, 7H, 4-H, 6-H_{a,b}, 5-H, 3-H, =CH-CH_{a,b}, R+S), 3.54, 3.53 (2s, 3H, COOCH₃, R+S) 3.69□3.63, 3.32□3.25 (2m_c, 2H, CH₂CH₃, R+S), 3.04□2.94, 2.89□2.78
 15 (2m_c, 2H, SCH₂, R+S) 2.66, 2.60 (2t, J_{vic} = 7.3 Hz, SCH₂CH₂, R+S), 1.33, 1.26 (2d, 3H, J_{vic} = 5.3 Hz, CHCH₃, R+S), 1.17, 0.95 (2t, 3H, J_{vic} = 7.0 Hz, CH₂CH₃, R+S), 1.07, 1.05 (2s, 9H, C(CH₃)₃, R+S)

Die Verseifung des Esters erfolgt wie bei der Glycose beschrieben.

20 Darstellung der Mannosederivate

Beispiel 15

N-[2-S-(2',3',4',6'-Tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranosyl)-thioethyl]-bernsteinsäuremonomethylesteramid 23

25

Zu 10.0 g (25.6 mmol) des Anomerengemisches 22 in 300 ml CH₂Cl₂ tropft man unter Eiskühlung eine Lösung von 11.1 g (34.3 mmol) N-(2-Thioethyl)-bernsteinsäuremonomethylesteramid 6 und 43 ml (0.34 mol) Bortrifluoridetherat in 70 ml CH₂Cl₂ zu. Die Lösung wird auf Raumtemp. erwärmt und 12 h gerührt. Der Ansatz
 30 wird zweimal mit jeweils 500 ml ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1:2) erhält man 5.5 g (44%) reines α-Produkt als farbloses Öl sowie 2.3 g (19%) einer α,β-Mischfraktion als gelbliches Öl.

$R_f = 0.24$ (PE/EtOAc = 1:2 v/v), $R_f = 0.52$ (EtOAc/HOAc = 30:1 v/v),

200 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3) : δ [ppm] = 6.28 (s, 1H, NH); 5.30-5.14 (m, 4H, H-1 \square , H-2 \square , H-3 \square & H-4 \square); 4.37-4.06 (m, 3H, H-5 \square & H-6 \square a/b); 3.65 (s, 3H, CO_2CH_3); 3.57-3.39 (m, 2H, CH_2N Cya); 2.85-2.71 (m, 2H, SCH_2 Cya); 2.63 (t, 2H, $J_{\text{vic}} = 7.08$ Hz, CH_2CO Suc); 2.45 (t, 2H, $J_{\text{vic}} = 7.09$ Hz, CH_2CON Suc); 2.08, 20.7, 20.5 (3x s, 12H, CH_3 Ac).

Beispiel 16

10 N-[2-S-(α -D-Mannopyranosyl)-thioethyl]-succinimid 24

Zu 7.9 g (15.2 mmol) des Glycosid 23 in 100 ml Methanol p.a. gibt man unter Argon und Eiskühlung 1.5 ml einer 1 M Lösung von Natriummethanolat in Methanol, rührt 2 h bei Raumtemp. gerührt und neutralisiert mit Amberlyst $^{\square}$ 15. Der Ionenaustauscher wird
15 abfiltriert, mit Methanol gewaschen und i. Vak. das Lösungsmittel entfernt. Durch Kodestillation mit Toluol werden Reste von Methanol entfernt. Man erhält 4.8g (97%) als gelbliches Öl, das noch geringe Verunreinigungen aufweist. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

$R_f =$ (Toluol:EtOH = 4:1 v/v).

20

Beispiel 17

N-[2-S-(4',6'-O-Benzyliden- α -D-mannopyranosyl)-thioethyl]-succinimid 25

In 75 ml Methanol werden 5.5 g (10.55 mmol) des Thioglycosids 23 bei Raumtemp. mit
25 100 mg (1.8 mmol) NaOMe versetzt. Nach 2 h zeigt die dünnschichtchromatographische Kontrolle unvollständigen Umsatz an, weshalb weitere 100 mg NaOMe zugegeben werden. Nach weiterem 1.5 h wird mit saurem Ionenaustauscher Amberlyst $^{\square}$ 15 neutralisiert. Der Ionenaustauscher wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

30 Das Rohprodukt wird in 50 ml absol. DMF mit 3.1 ml (20 mmol) Benzaldehyddimethylacetal sowie 112 mg (1 mmol) p-Toluolsulfonsäure versetzt und 2 h bei 50°C und 50-70 mbar gerührt. Der Ansatz wird mit 10 ml Triethylamin neutralisiert und das Lösungsmittel i. Hochvak. entfernt. Der Rückstand wird in 200 ml CH_2Cl_2

aufgenommen und zweimal mit 75 ml NaHCO_3 extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat-Gemischen erhält man 3.33 g (77%) eines farblosen Öls.

- 5 $R_f = 0.44$ (EtOAc/HOAc = 30:1 v/v),
 200 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3) : δ [ppm] = 7.43-7.41 (m, 2H, Ph); 7.33-7.29 (m, 3H, Ph); 5.48 (s, 1H, PhCH); 5.32 (s, 1H, H-1 \square); 4.19-3.43 (m, 8H, H-2 \square , H-3 \square , H-4 \square , H-5 \square , H-6a/b \square , NCH_2 Cya); 2.80-2.64 (m, 2H, SCH_2 Cya); 2.58 (s, 4H, COCH_2 Suc).

10 Beispiel 18

N-[2-S-(2'-O-Acetyl-3'-O-allyl-4',6'-O-benzyliden- α -D-mannopyranosyl)-thioethyl]-succinimid 26

330 mg (0.81 mmol) 25 werden in 20 ml Methanol mit 227 mg (0.91 mmol)

- 15 Dibutylzinnoxid versetzt. Die Suspension wird 2.5h unter Rückfluß erhitzt, i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand i. Hochvak. getrocknet.

Das Zinnacetal wird in 20 ml absol. Toluol mit 0.12 ml (1.4 mmol) Allylbromid sowie 517 mg (1.4 mmol) TBAI versetzt und 6 h bei 40°C gerührt. Die

- 20 dünnenschichtchromatographische Kontrolle zeigt geringen Umsatz an. Daher wird die Reaktion bei 80°C fortgeführt. Nach 7 h wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt durch zweimalige Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat-Gemischen isoliert. Man erhält 300 mg eines rostfarbenen Öls, das laut NMR-Spektrum noch Zinnrückstände enthält.

$R_f = 0.56$ (Toluol/EtOH = 4:1 v/v).

- 25 200 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3) : δ [ppm] = 7.48-7.43 (m, 2H, Ph); 7.36-7.31 (m, 3H, Ph); 5.96-5.77 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5.55 (s, 1H, PhCH); 5.40 (s, 1H, H-1 \square); 5.26 (dd, 1H, $J_{\text{gem,trans}} = 17.09$ Hz, $J_{\text{vic}} = 1.46$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5.16 (dd, 1H, $J_{\text{gem,cis}} = 10.26$ Hz, $J_{\text{vic}} = 0.98$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 4.31-4.01 (m, 5H, H-2 \square , H-6a/b \square , $=\text{CH}-\text{CH}_2$); 3.88-3.60 (m, 3H, H-4 \square , NCH_2 Cya); 3.29-3.20 (m, 2H, H-3 \square , H-5 \square); 2.85-2.76 (m, 2H, SCH_2 Cya);
 30 2.69 (s, 4H, COCH_2 Suc).

In 10 ml Pyridin p.a. werden 300 mg (0.67 mmol) 25 mit 2 ml Acetanhydrid sowie einer Spatelspitze 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak.

entfernt und das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1:1) gereinigt. Man erhält 191 mg (48% über zwei Stufen) eines gelben Öls. $R_f = 0.63$ (Toluol/EtOH = 4:1 v/v),

- 200 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3) : δ [ppm] = 7.47-7.42 (m, 2H, Ph); 7.37-7.32 (m, 3H, Ph);
 5 5.96-5.70 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5.66 (s, 1H, PhCH); 5.33-5.08 (m, 3H, $\text{CH}_2=\text{CH}$, H-2 \square);
 5.25 (s, 1H, H-1 \square); 4.44-4.0 (m, 5H, H-4 \square , H-6a/b \square , $=\text{CH}-\text{CH}_2$); 3.85-3.45 (m, 4H, H-3 \square , H-5 \square , NCH_2 Cya); 2.87-2.72 (m, 2H, SCH_2 Cya); 2.65 (s, 4H, COCH_2 Suc);
 2.12 (s, 3H, CH_3 Ac).

10 Beispiel 19

N-[2-S-(2'-O-Acetyl-3'-O-allyl-6'-O-tert.-butyldiphenylsilyl-4'-O-(1''-(R/S)-ethoxyethyl)- α -D-mannopyranosyl)-thioethyl]-succinimid 27

- Zu 180 mg (0.37 mmol) 26 in 10 ml absol. Acetonitril werden 0.12 ml einer 48%igen
 15 Lösung von HBF_4 in Wasser gegeben und die Reaktionslösung 2 h bei Raumtemp. gerührt. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigt vollständigen Umsatz an und der Ansatz wird mit 10 ml ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt und zweimal mit 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.
- 20 Der Rückstand wird in 10 ml absol. CH_2Cl_2 aufgenommen und mit 0.19 ml (0.72 mmol) tert.-Butyldiphenylchlorsilan sowie 100 mg (1.5 mmol) Imidazol versetzt. Nach 16 h wird die Lösung mit 50 ml CH_2Cl_2 verdünnt und mit 0.5 N HCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. das Lösungsmittel entfernt. Durch Chromatographie an Kieselgel mit
- 25 Petrolether/Ethylacetat-Gemischen erhält man 69 mg (30%) des Produktes als farbloses Öl. $R_f = 0.21$ (Toluol/EtOH = 4:1 v/v),
 400 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3) : δ [ppm] = 7.69-7.65 (m, 4H, PhSi); 7.41-7.33 (m, 6H, PhSi); 5.89-5.80 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5.32 (d, 1H, $J_{1,2} = 1.17$ Hz, H-2 \square); 5.29 (s, 1H, H-1 \square); 5.26 (dd, 1H, $J_{\text{vic,trans}} = 16.88$ Hz, $J_{\text{gem}} = 1.62$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5.18 (dd, 1H, $J_{\text{vic,cis}} =$
 30 11.74 Hz, $J_{\text{gem}} = 1.47$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 4.11 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.32$ Hz, $J_{\text{vic}} = 5.58$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$); 4.00-3.88 (m, 5H, H-3 \square , H-4 \square & H-6a/b); 3.78-3.71 (m, 1H, H-5 \square); 3.64-3.58 (m, 2H, CH_2N Cya); 2.82-2.68 (m, 2H, SCH_2 Cya); 2.66 (s, 4H, CH_2CO Suc); 2.08 (s, 3H, CH_3 Ac); 1.03 (s, 9H, CH_3 tBuSi).

In 10 ml absol. CH_2Cl_2 werden 69 mg (0.11 mmol) des Succinimids mit 0.1 ml (1.1 mmol) Ethylvinylether sowie 27 mg (0.11 mmol) Pyridinium-toluol-4-sulfonat zur Reaktion gebracht. Nach 4 h beträgt der Umsatz laut Dünnschichtchromatogramm nur ca. 70%, so daß weitere 0.1 ml Ethylvinylether und 27 mg Pyridinium-toluol-4-sulfonat zugegeben werden und die Reaktionszeit auf 16 h verlängert wird. Der Ansatz wird mit 30 ml CH_2Cl_2 verdünnt und mit ges. NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. das Lösungsmittel entfernt. Durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1:1) erhält man 42 mg (56%) eines farblosen Öls. Desweiteren fallen einige Fraktionen an, die nicht umgesetztes Edukt enthalten. $R_f = 0.44$ (Toluol/EtOH = 4:1 v/v), $n_D^{20} = +96.1$ (c 1, CHCl_3).

400 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3) : δ [ppm] = 7.70-7.63 (m, 4H, PhSi); 7.38-7.31 (m, 6H, PhSi); 5.88-5.76 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5.32-5.26 (m, 2H, H-1' & H-2'); 5.24, 5.18 (dm, 1H, $J_{\text{vic,trans}} = 16.88$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5.15, 5.12 (dm, 1H, $J_{\text{vic,cis}} = 10.57$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 4.90-4.87 (m, 1H, CHCH_3 EE); 4.10-3.42 (m, 10.5H, H-3', H-4', H-5', H-6'a/b, $=\text{CH}-\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ EE & CH_2N Cya); 3.22-3.16 (m, 0.5H, H-5'); 2.74-2.70 (m, 2H, SCH_2 Cya); 2.67, 2.65 (2x s, 4H, CH_2CO Suc); 2.10, 2.09 (2x s, 3H, CH_3 Ac); 1.24-1.20 (m, 3H, CHCH_3 EE); 1.15 (t, 1.5H, $J_{\text{gem}} = 7.05$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ EE); 1.04, 1.02 (2x s, 9H, CH_3 tBuSi); 0.89 (t, 1.5H, $J_{\text{gem}} = 7.05$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ EE).

Die Verseifung des Esters erfolgt wie bei der Glycose beschrieben Allgemeine Vorschriften zur Synthese an polymeren Trägern

Allgemeine Vorschrift zur Kupplung der Thioglycoside auf den aminofunktionalisierten polymeren Träger

Eine Lösung von 14.6 mmol eines Thioglycosids wird in einem Festphasenreaktor mit 15.4 g (19.8 mmol, 1.28 mmol/g) Aminomethylpolystyrol, 3.7 ml (14.6 mmol) Diisopropylcarbodiimid und 3.86 g (14.6 mmol) N-Hydroxybenzotriazol über Nacht geschüttelt. Anschließend saugt man ab und wäscht zehnmal mit je 50 ml DMF und Dichlormethan. Das beladene Polymer wird i. Vak. getrocknet und die Beladung mit Kohlenhydratmatrix über Elementaranalyse bestimmt. Die Beladung beträgt in der Regel 50-80 % der maximal möglichen Beladung.

Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung der Glycosidderivate vom polymeren Träger

- a) analytisch: Eine Suspension von 80 mg (0.056 mmol) polymergebundenem Derivat in 1.5 ml abs. Dichlormethan wird in einer 5 ml- PE-Spritze (PE-Fritte, Plastikkappe) mit
- 5 0.3 ml einer 3.5-prozentigen Lösung von Brom in abs. Dichlormethan und 0.08 ml (0. mmol) 2,6-Di-tert-butylpyridin oder entsprechender Menge polymergebundenem 2,6-Di-tert-Butylpyridin bei Raumtemp. geschüttelt. Nach 15 min setzt man 0.2 ml Cyclohexen, 0.2 ml des zu glycosylierenden abs. Alkohol und 25 mg (0.056 mmol) Tetraethylammoniumbromid zu. Nach 2.5 h filtriert man ab und wäscht fünfmal mit 1 ml
- 10 Dichlormethan. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird in wenig Dichlormethan auf eine Kieselgelkartusche aufgebracht. Man eluiert zunächst mit 30 ml Petrolether. Diese Fraktion wird verworfen. Das Produkt erhält man durch Eluieren mit Petrolether/Ethylacetat (1:1). Es schließt sich eine Charakterisierung durch HPLC- und MS-Analytik an.
- 15 b) präparativ: Eine Suspension von 400 mg (0.312 mmol) polymergebundenem Galactosederivat in 3 ml abs. Dichlormethan wird in einer 5 ml- PE-Spritze (PE-Fritte, Plastikkappe) mit 1.2 ml einer 3.5-prozentigen Lösung von Brom in abs. Dichlormethan und 0.32 ml (0. mmol) 2,6-Di-tert-butylpyridin bei Raumtemp. geschüttelt. Nach 15 min filtriert man ab und wäscht fünfmal mit je 3 ml Dichlormethan nach. Zum Filtrat werden
- 20 0.5 ml Cyclohexen, 0.5 ml des zu glycosylierenden abs. Alkohol und 25 mg (0.056 mmol) Tetraethylammoniumbromid zugesetzt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeeengt und durch Flash*-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.
- 25 Allgemeine Vorschrift zur Alkylierung der Glycoside am polymeren Träger mit Kalium-tert-butylat

- Zu einer Suspension von 100 mg (0.078) mmol beladenem Polymer in 1.5 ml abs. DMF gibt man eine Lösung von 87 mg (0.78 mmol) Kalium-tert-butylat in abs. DMF. Die
- 30 Mischung wird 15 min geschüttelt. Man filtriert und verwirft das Filtrat. Anschließend fügt man 0.78 mmol des entsprechenden Alkylierungsmittels in 1.5 ml abs. DMF zu und 4 h schütteln. Die Lösung wird vom Harz abgetrennt und fünfmal mit je 2 ml DMF, Toluol und Dichlormethan gewaschen.

Allgemeine Vorschrift zur Alkylierung der Galactoside am polymeren Träger mit tert-Butyl-P₄-Base (Schwesinger-Base)

5 Zu einer Suspension von 80 mg (0.056) mmol beladenem Polymer in 1.5 ml abs. DMF gibt man eine Lösung von 0.22 ml (0.22 mmol) tert-Butyl-P₄-Base in abs. DMF. Die Mischung wird 10 min geschüttelt. Anschließend fügt man 0.56 mmol des entsprechenden Alkylierungsmittels zu und läßt 2-4 h schütteln. Die Lösung wird vom Harz abgesaugt und fünfmal mit je 2 ml DMF, Toluol und Dichlormethan gewaschen.

10 Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung der Acetatschutzgruppe am polymeren Träger

Zu einer Suspension von 0.0050 mmol beladenem Polymer in 2 ml Dioxan/Methanol gibt man 0.3 ml einer 30 %igen Natriummethanolatlösung. Die Mischung wird 3 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Lösung wird vom Harz abgesaugt und mit erst
15 Methanol/Dioxan fünfmal und dann fünfmal mit je 2 ml DMF und Dichlormethan gewaschen

Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung der tert-Butyldiphenylsilylschutzgruppe am polymeren Träger

20

Zu einer Suspension von 0.056 mmol beladenem Polymer in 1.5 ml THF gibt man 0.56 ml (0.56 mmol, 1 M) Tetrabutylammoniumfluorid in THF. Die Mischung wird 4 h geschüttelt. Die Lösung wird vom Harz abgesaugt und fünfmal mit je 2 ml DMF und Dichlormethan gewaschen.

25

Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung der Ethoxethyletherschutzgruppe am polymeren Träger

30 Zu einer Suspension von 0.050 mmol beladenem Polymer in 1.5 ml Dioxan/Methanol gibt man para-Toluolsulfonsäure und rührt das Gemisch bei 40°C für 4 h. Die Lösung wird vom Harz abgesaugt und mit 0.5N HCl - Lösung gewaschen und anschließend fünfmal mit je 2 ml DMF und Dichlormethan gewaschen

Die Isopropylschutzgruppe kann unter analogen Bedingungen abgespalten werden. Die Reaktionszeiten oder Temperaturen können sich dabei verändern.

Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung der Allyletherschutzgruppe am polymeren

5 Träger

Zu einer Suspension von 0.060 mmol beladenem Polymer in 1.5 ml THF gibt man bei –70°C eine Lösung aus 198 mg Zirconocendichlorid und 0.63 ml BuLi (1.7 M) in THF. Das Gemisch wird nach beendeter Zugabe 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung
10 wird vom Harz abgesaugt und mit 0.5N HCl - Lösung gewaschen und anschließend fünfmal mit je 2 ml DMF und Dichlormethan gewaschen.

Beispiel 20

Methyl 2-O-methyl-6-O-tert.-butyldiphenylsilyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

15

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Methyljodid umgesetzt. Nach Filtration an Kieselgel erhält man 16 mg eines farblosen Öls. Das Produkt wird durch präparative HPLC gereinigt und einzelne Fraktionen durch massenspektrometrische Analyse sowie NMR-Spektren
20 identifiziert.

$R_f = 0.45, 0.34$ (PE/EtOAc = 4:1 v/v).

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 495.2 (100%, $[M+Li]^+$, ber.: 295.2); 496.2 (26%, $[M+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 496.2).

25 Beispiel 21.

Methyl 2-O-benzyl-6-O-tert.-butyldiphenylsilyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

30

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Benzylbromid umgesetzt und das Kohlenhydrat vom Harz abgespalten. Nach Filtration an Kieselgel erhält man 15 mg eines farblosen Öls. Das Produkt wird durch präparative HPLC gereinigt und einzelne Fraktionen durch massenspektrometrische Analyse sowie NMR-Spektren identifiziert.

$R_f = 0.53, 0.47$ (PE/EtOAc = 4:1 v/v).

$C_{33}H_{44}O_6Si$ (564.8)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 571.1 (100%, $[M+Li]^+$, ber.: 571.3); 572.1 (35%, $[M+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 572.3).

5 Beispiel 22

Methyl 2-O-propyl-6-O-tert.-butyldiphenylsilyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit n-Propyliodid umgesetzt und das Kohlenhydrat vom Harz abgespalten. Nach Filtration an Kieselgel erhält man 18 mg eines farblosen Öls.

R_f = 0.49, 0.46 (PE/EtOAc = 4:1 v/v).

$C_{29}H_{44}O_6Si$ (516.8)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 523.3 (100%, $[M+Li]^+$, ber.: 523.2); 524.3 (33%, $[M+Li]^+$, ber.: 524.2).

15

Beispiel 23

Methyl 2-O-(2'-naphthyl)-methyl-6-O-tert.-butyldiphenylsilyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

20 166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit (2-Naphthyl)-methylenbromid umgesetzt und das Kohlenhydrat vom Harz abgespalten. Nach Filtration an Kieselgel erhält man 22 mg eines schwach gelblichen Öls. Das gewünschte Produkt konnte massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

25

Beispiel 24

Methyl 2-O-isopropyl-6-O-tert.-butyldiphenylsilyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit 2-Propylbromid umgesetzt und das Kohlenhydrat vom Harz abgespalten. Nach Filtration an Kieselgel erhält man 17 mg. Massenspektrometrisch kann nachgewiesen werden.

30

HPLC (Gradient 54/80) : R_t (min) = 3.61 (15.3%, DTBpy); 14.2 (11.0%, 2-OH); 15.7 (19.2%).

Beispiel 25

5 Methyl 2-O-(4'-cyanobenzyl)-6-O-tert.-butyldiphenylsilyl-3-O-propyl- α/β -D-Glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit o-Cyanobenzylbromid umgesetzt und das Kohlenhydrat vom Harz abgespalten. Nach Filtration an Kieselgel erhält man 22 mg eines schwach gelblichen Öls. R_f = 0.52, 0.47 (PE/EtOAc = 4:1 v/v).

$C_{33}H_{43}NO_6Si$ (577.8)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 241.1 (69%); 596.3 (38%, $[M+Li]^+$, ber.: 596.4); 597.3 (22%, $[M+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 597.4); 746.4 (66%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+H]^+$, ber.: 746.4); 15 747.4 (64%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+H]^+$, ^{13}C , ber.: 747.4); 748.4 (100%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+H]^+$, ber.: 748.4); 749.4 (57%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+H]^+$, ^{13}C , ber.: 749.4).

Beispiel 26

Methyl 2-O-heptyl-6-O-tert.-butyldiphenylsilyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

20 166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit 1-Iodheptan umgesetzt und das Kohlenhydrat vom Harz abgespalten. Nach Filtration an Kieselgel erhält man 25 mg eines farblosen Öls.

R_f = 0.65, 0.49 (PE/EtOAc = 4:1 v/v).

25 $C_{33}H_{43}NO_6Si$ (577.79)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 241.1 (100%); 579.4 (74%, $[M+Li]^+$, ber.: 579.4); 580.4 (31%, $[M+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 580.4); 729.4 (72%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+H]^+$, ber.: 729.4); 730.4 (38%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+H]^+$, ^{13}C , ber.: 730.4); 731.4 (79%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+H]^+$, ber.: 731.4); 732.4 (34%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+H]^+$, ^{13}C , ber.: 723.4).

30

Beispiel 27

Methyl 2-O-(2'-methoxy-5'-nitrobenzyl)-6-O-tert.-butyldiphenylsilyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit 2-methoxy-5-nitrobenzylbromid umgesetzt und das Kohlenhydrat vom Harz abgespalten. Nach Filtration an Kieselgel erhält man 15 mg eines schwach gelblichen Öls.

$R_f = 0.48, 0.43$ (PE/EtOAc = 4:1 v/v).

$C_{33}H_{45}NO_9Si$ (627.8)

Beispiel 28

10 Methyl 2-O-methyl-6-O-benzyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Methyljodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit Benzylbromid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 24 mg eines farblosen Öls. Für eine gesicherte Charakterisierung des Produktes sowie eine Zuordnung der beiden Anomeren wurde das Produkt durch präparative HPLC (Gradient 90/10) gereinigt.

$C_{18}H_{28}O$ (340.4)

20 $R_f = 0.63, 0.54$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

400 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$) : δ [ppm] = 7.32-7.31 (m, 5H, Ph); 4.83 (d, 1H, $J_{2,1} = 3.81$ Hz, H-1); 4.60 (d, 1H, $J_{gem} = 12.32$ Hz, CH_2Ph); 4.55 (d, 1H, $J_{gem} = 12.03$ Hz, CH_2Ph); 4.20 (dd, 0.3H, $J_{1,2} = 3.23$ Hz, $J_{3,2} = 12.03$ Hz, H-2), 4.12 (dd, 0.7H, $J_{1,2} = 2.94$ Hz, $J_{3,2} = 11.45$ Hz, H-2); 4.00 (dd, 0.3H, $J_{vic} = 11.89$ Hz, $J_{gem} = 6.61$ Hz, OCH_2Pr); 3.92 (dd, 0.7H, $J_{vic} = 11.44$ Hz, $J_{gem} = 7.34$ Hz, OCH_2Pr); 3.83-3.82 (m, 1.6H, H-6a/b); 3.81-3.39 (m, 8.4Hz, H-3, H-4, H-6b); 3.47, 3.41 (2x s, 6H, OCH_3); 3.23-3.21 (m, 1H, H-5); 1.91 (sb, 1H, OH); 1.61-1.54 (m, 2H, OCH_2CH_2Pr); 0.91 (t, 3H, $J_{gem} = 7.34$ Hz, CH_3Pr);

30 Beispiel 29

Benzyl 2-O-methyl-6-O-methyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Methyljodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit Methyljodid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 20 mg eines farblosen Öls.

5 $R_f = 0.46, 0.34, 0.1$ (OH) (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{18}H_{28}O_6$ (340.4)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 233.1 (Gly⁺, ber.: 233.1); 347.0 ([M+Li]⁺, ber.: 347.2); 497.2 ([M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ber.: 497.2); 499.2 ([M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ber.: 497.2).

10 Beispiel 30

Methyl 2-O-methyl-6-O-heptyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Methyljodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit Heptyljodid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 27 mg eines farblosen Öls.

$R_f = 0.53, 0.42$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{18}H_{36}O_6$ (348.5)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 355.2 (22%, [M+Li]⁺, ber.: 355.2); 369.2 (88%);

20 505.2 (100%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ber.: 505.2); 507.2 (99%, [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ber.: 507.2).

Beispiel 31

Isopropyl 2-O-methyl-6-O-heptyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

25

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Methyljodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit Heptyljodid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 21 mg eines farblosen Öls.

30 $R_f = 0.69, 0.63$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{20}H_{40}O_6$ (376.5)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 533.2 (100%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ber.: 533.2); 534.2 (28%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 534.2); 535.2 (99%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ber.: 535.2); 536.2 (26%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 536.2).

5 Beispiel 32

Ethyl 2-O-methyl-6-O-(2'-methoxy-5'-nitrobenzyl)-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Methyljodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit 2-Methoxy-5-nitrobenzylbromid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 10 mg eines farblosen Öls.

R_f = 0.35, 0.27 (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{18}H_{36}O_6$ (429.5)

15 FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 384.1 (3%, Gly $^+$, ber.: 384.2); 435.1 (22%); 436.1 (22%, $[M+Li]^+$, ber.: 436.2); 586.1 (97%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ber.: 586.2); 587.1 (36%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 387.2); 588.1 (100%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ber.: 588.2); 589.1 (34%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 589.2).

20 Beispiel 33

Methyl 2-O-benzyl-6-O-isopropyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Benzylbromid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit 2-Brompropan alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 9 mg eines schwach gelblichen Öls.

R_f = 0.62 (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{20}H_{32}O_6$ (368.5)

30 FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 301.1 (83%); 373.2 (19%); 525.2 (17%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ber.: 525.2); 527.2 (15%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ber.: 527.2); 573.2 (13%); 575.2 (17%); 667.3 (21%); 669.3 (19%).

Beispiel 34

Ethyl 2-O-benzyl-6-O-(4'-cyanobenzyl)-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Benzylbromid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit 4-Cyanobenzylbromid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 25 mg eines farblosen Öls. $R_f = 0.66, 0.55$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{26}H_{33}NO_6$ (455.6)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 410.2 (5%, Gly⁺, ber.: 410.2); 462.2 (34%, [M+Li]⁺, ber.: 462.2); 587.2 (13%, ⁷⁹Br); 589.2 (13%, ⁸¹Br); 612.2 (97%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ber.: 612.2); 613.2 (43%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ¹³C, ber.: 613.2); 614.2 (100%, [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ber.: 614.2); 615.2 (32%, [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ¹³C, ber.: 615.2); 654.2 (11%, ⁷⁹Br); 656.2 (13%, ⁸¹Br).

15 Beispiel 35

Methyl 2-O-benzyl-6-O-heptyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Benzylbromid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit Heptyliodid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an erhält man 32 mg eines farblosen Öls.

$R_f = 0.82, 0.76$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{24}H_{40}O_6$ (424.6)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 431.3 (14%, [M+Li]⁺, ber.: 431.2); 581.2 (100%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ber.: 581.3); 582.2 (40%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ¹³C, ber.: 582.3); 583.2 (100%, [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ber.: 583.3); 584.2 (30%, [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ¹³C, ber.: 584.3).

Beispiel 36

30 Isopropyl 2-O-benzyl-6-O-cyclohexylmethyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Benzylbromid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe

entfernt und danach mit Cyclohexylmethylenbromid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 15 mg eines farblosen Öls.

$R_f = 0.85, 0.61$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

- 5 $C_{26}H_{42}O_8$ (450.6)
 FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 301.1 (59%); 443.3 (47%); 457.3 (34%, $[M+Li]^+$, ber.: 457.3); 517.2 (22%, ^{79}Br); 519.2 (22%, ^{81}Br); 607.2 (98%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ber.: 607.3); 608.2 (42%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 608.3); 609.2 (100%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ber.: 609.3); 610.2 (34%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 610.3);
 10 669.4 (22%).

Beispiel 37

Methyl 2-O-propyl-6-O-(4'-cyanobenzyl)-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

- 15 166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit n-Propyliodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit 4-Cyanobenzylbromid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 17 mg eines farblosen Öls. $R_f = 0.63, 0.53$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).
- 20 $C_{25}H_{31}NO_6$ (393.5)
 FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 382.0 (9%, ^{79}Br); 384.0 (9%, ^{81}Br); 400.2 (28%, $[M+Li]^+$, ber.: 400.2); 414.2 (11%); 442.2 (11%); 477.2 (9%, ^{79}Br); 479.2 (9%, ^{81}Br); 515.2 (9%); 550.2 (100%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ber.: 550.2); 551.2 (36%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 551.2); 552.2 (98%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ber.: 552.2);
 25 553.2 (28%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 553.2).

Beispiel 38

Isopropyl 2-O-propyl-6-O-benzyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

- 30 166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit n-Propyliodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit Benzylbromid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 18 mg eines farblosen Öls.

$R_f = 0.73, 0.64$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{22}H_{36}O_6$ (396.5)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 229.1 (94%); 389.2 (66%); 403.2 (43%, $[M+Li]^+$, ber.: 403.3); 445.2 (19%); 505.2 (27%, ^{79}Br); 507.2 (27%, ^{81}Br); 553.2 (82%,
 5 $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ber.: 553.3); 554.2 (33%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 554.3);
 555.2 (85%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ber.: 555.3); 556.2 (26%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ^{13}C ,
 ber.: 556.3).

Beispiel 39

10 Benzyl 2-O-propyl-6-O-methyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für
 eine Alkylierung mit n-Propyliodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe
 entfernt und danach mit Methyliodid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates
 15 vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 149 mg eines farblosen Öls. Das
 Produkt enthält noch größere Mengen an Benzylalkohol.

$R_f = 0.46, 0.40$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{20}H_{32}O_6$ (368.5)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 261.2 (8%, Gly $^+$, ber.: 261.2); 375.2 (25%, $[M+Li]^+$,
 20 ber.: 375.2); 525.2 (15%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ber.: 525.2); 526.2 (5%,
 $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 526.2); 527.2 (15%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ber.: 527.2);
 528.2 (4%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 528.2).

Beispiel 40

25 Methyl 2-O-propyl-6-O-heptyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für
 eine Alkylierung mit n-Propyliodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe
 entfernt und danach mit Heptyliodid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates
 30 vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 24 mg eines farblosen Öls.

$R_f = 0.58, 0.51$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{20}H_{40}O_6$ (376.5)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 383.3 (35%, [M+Li]⁺, ber.: 383.3); 397.3 (100%); 439.3 (28%); 453.4 (48%).

Beispiel 41

5 Ethyl 2-O-pentyl-6-O-heptyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Pentyliodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit Heptyliodid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates
10 vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 20 mg eines farblosen Öls.

R_f = 0.87, 0.80 (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

C₂₃H₄₆O₆ (418.3)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 425.3 (76%, [M+Li]⁺, ber.: 452.3); 426.3 (19%, [M+Li]⁺, ¹³C, ber.: 426.3); 575.3 (100%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ber.: 575.3); 576.3 (38%,
15 [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ¹³C, ber.: 576.3); 577.3 (98%, [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ber.: 577.3); 578.3 (28%, [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ¹³C, ber.: 578.3).

Beispiel 42

Isopropyl 2-O-pentyl-6-O-methyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

20

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Pentyliodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit Methyl iodid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 18 mg eines farblosen Öls.

25 R_f = 0.67, 0.64 (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

C₁₈H₃₆O₆ (348.3)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 341.0 (100%); 355.1 (62%, [M+Li]⁺, ber.: 355.2); 505.2 (83%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ber.: 505.2); 506.2 (28%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ¹³C, ber.: 506.2); 507.2 (80%, [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ber.: 507.2); 508.2 (19%,
30 [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ¹³C, ber.: 508.2).

Beispiel 43

Benzyl 2-O-heptyl-6-O-cyclohexylmethyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Heptyliodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit Cyclohexylmethylenbromid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 136 mg eines farblosen Öls, das Produkt enthält noch größere Mengen Benzylalkohol.

$R_f = 0.77, 0.67$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{30}H_{50}O_6$ (506.7)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 285.2 (65%); 309.2 (100%); 339.2 (45%); 399.3 (39%, Gly⁺, ber.: 399.3); 451.3 (48%); 513.3 (22%, [M+Li]⁺, ber.: 513.3); 663.3 (24%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ber.: 663.3); 665.3 (34%, [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ber.: 665.3).

Beispiel 44

Methyl 2-O-heptyl-6-O-benzyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

15

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Heptyliodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit Benzylbromid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 32 mg eines farblosen Öls.

20 $R_f = 0.86, 0.77$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{24}H_{40}O_6$ (424.6)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 341.2 (7%, [6-OH+Li]⁺, ber.: 341.3); 431.3 (13%, [M+Li]⁺, ber.: 413.3); 459.2 (15%, ⁷⁹Br); 461.3 (14%, ⁸¹Br); 491.2 (16%, [6-OH+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ber.: 491.3); 493.2 (15%, [6-OH+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ber.: 493.3); 581.2 (95%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ber.: 581.3); 582.3 (38%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ¹³C, ber.: 582.3); 583.2 (100%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ber.: 583.3); 584.2 (31%, [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ¹³C, ber.: 584.3); 589.2 (68%, ⁷⁹Br); 590.2 (25%, ⁷⁹Br, ¹³C); 591.2 (64%, ⁸¹Br), 592.2 (19%, ⁸¹Br, ¹³C).

30

Beispiel 45

Isopropyl 2-O-heptyl-6-O-(4'-cyanobenzyl)-3-O-propyl-D- α/β -glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Heptyliodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit 4-Cyanobenzylbromid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 21 mg eines farblosen

5 Öls.

$R_f = 0.76, 0.74$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{27}H_{43}NO_6$ (477.6)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 408.2 (10%, Gly⁺, ber.: 408.2); 470.3 (20%); 484.3 (21%, [M+Li]⁺, ber.: 484.3); 582.4 (22%); 617.3 (24%, ⁷⁹Br); 619.3 (24%, ⁸¹Br); 634.2 (85%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ber.: 634.3); 635.2 (38%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ¹³C, ber.: 635.3); 636.2 (92%, [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ber.: 636.3); 637.2 (31%, [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ¹³C, ber.: 637.3).

Beispiel 46

15 Methyl 2-O-heptyl-6-O-isopropyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Heptyliodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit n-Propyliodid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 13 mg eines farblosen Öls.

20

$R_f = 0.80, 0.72$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{20}H_{40}O_6$ (376.5)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 383.3 (36%, [M+Li]⁺, ber.: 383.3); 397.3 (76%); 533.3 (19%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ber.: 533.3); 535.3 (16%, [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ber.: 535.3); 611.2 (40%).

25

Beispiel 47

Methyl 2-O-heptyl-6-O-(4'-brombenzyl)-3-O-propyl-D-glucopyranosid

30 166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Heptyliodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit 4-Brombenzylbromid alkyliert. Nach Abspaltung des

Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 16 mg eines farblosen Öls.

$R_f = 0.84, 0.73$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{24}H_{39}BrO_6$ (503.5)

- 5 FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 453.4 (100%); 509.2 (41%, $[M+Li]^+$, ^{79}Br , ber.: 509.3); 511.2 (37%, $[M+Li]^+$, ^{81}Br , ber.: 511.3); 523.2 (84%, ^{79}Br); 525.2 (83%, ^{81}Br); 659.0 (34%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ^{79}Br , ber.: 659.3); 661.0 (59%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ^{81}Br , ber.: 661.3); 663.0 (31%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ^{81}Br , ber.: 663.3).

10 Beispiel 48

Methyl 2-O-ethyl-6-O-benzyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Ethyliodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit Benzylbromid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 22 mg eines farblosen Öls.

$R_f = 0.82, 0.77$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{19}H_{30}O_6$ (354.4)

- 20 FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 271.2 (7%, $[6-OH+Li]^+$, ber.: 271.2); 361.3 (15%, $[M+Li]^+$, ber.: 361.2); 421.2 (11%, $[6-OH+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ber.: 421.2); 423.2 (9%, $[6-OH+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ber.: 423.2); 449.3 (38%); 451.3 (41%); 511.3 (96%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ber.: 511.2); 512.3 (36%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 512.2); 513.3 (100%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ber.: 513.2); 514.3 (26%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 514.2).

25

Beispiel 49

Methyl 2-O-ethyl-6-O-(2'-methoxy-5'-nitrobenzyl)-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

- 30 166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Ethyliodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit 2-Methoxy-5-nitrobenzylbromid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 15 mg eines farblosen Öls.

$R_f = 0.43$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{20}H_{31}NO_9$ (429.5)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 436.2 (9%, $[M+Li]^+$, ber.: 436.2); 586.1 (95%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ber.: 586.2); 587.1 (35%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 587.2);
 5 588.1 (100%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ber.: 588.2); 588.1 (28%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 589.2).

Beispiel 50

Benzyl 2-O-ethyl-6-O-heptyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

10

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Ethyliodid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit Methyliodid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 116 mg eines farblosen Öls. Das

15 Produkt enthält noch größere mengen Benzylalkohol.

$R_f = 0.61, 0.54$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{25}H_{42}O_6$ (438.6)

FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 445.3 (29%, $[M+Li]^+$, ber.: 445.3); 595.3 (100%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ber.: 595.3); 596.3 (40%, $[M+C_4H_8^{79}BrO+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 596.3);
 20 597.3 (98%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ber.: 597.3); 598.3 (31%, $[M+C_4H_8^{81}BrO+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 595.3).

Beispiel 51

Ethyl 2-O-(2'-cyanobenzyl)-6-O-heptyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

25

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit 2-Cyanobenzylbromid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit Heptyliodid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 26 mg eines farblosen
 30 Öls.

$R_f = 0.78, 0.70$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v).

$C_{26}H_{41}NO_6$ (463.6)

- FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 418.2 (12%, Gly⁺, ber.: 418.3); 470.3 (100%, [M+Li]⁺, ber.: 470.3); 471.3 (32%, [M+Li]⁺, ¹³C, ber.: 471.3); 568.4 (78%); 603.3 (15%, ⁷⁹Br); 605.3 (15%, ⁷⁹Br); 620.2 (57%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ber.: 620.3); 621.2 (25%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ¹³C, ber.: 621.3); 622.2 (55%, [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ber.: 622.3);
- 5 623.2 (19%, [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ¹³C, ber.: 623.3).

Beispiel 52

Isopropyl 2-O-(2'-cyanobenzyl)-6-O-methyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

- 10 166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit 2-Cyanobenzylbromid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit Methyljodid alkyliert. Nach Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 21 mg eines farblosen Öls.
- 15 R_f = 0.52, 0.47 (PE/EtOAc = 3:1 v/v).
- C₂₁H₃₁NO₆ (393.5)
- FBA-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 334.1 (8%, Gly⁺, ber.: 334.2); 386.2 (12%); 400.2 (27%, [M+Li]⁺, ber.: 400.2); 414.2 (12%); 449.2 (10%, ⁷⁹Br); 451.2 (10%, ⁸¹Br); 550.2 (98%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ber.: 550.2); 551.2 (36%, [M+C₄H₈⁷⁹BrO+Li]⁺, ¹³C, ber.: 551.2); 552.2 (100%, [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ber.: 552.2); 553.2 (28%, [M+C₄H₈⁸¹BrO+Li]⁺, ¹³C, ber.: 553.2).
- 20

Beispiel 53

Methyl 2,4-Di-O-benzyl-6-O-methyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

- 25 166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden analog den oben beschriebenen Versuchen in das Derivat umgewandelt. Für die Abspaltung der 1-Ethoxyethylschutzgruppe wird die Kohlenhydratmatrix in einer Mischung aus 4 ml Dioxan, 0.4 ml Alkohol (Methanol, Propanol, Oktanol oder Benzylalkohol) und einer Spatelspitze Pyridinium-toluol-4-sulfonat suspendiert. Anschließend wird die Spritze mit einer Plastikkappe verschlossen und für 16 h bei Raumtemp. geschüttelt. Im Anschluß daran wird das Harz fünfmal je 3 ml Dioxan p.a. sowie zweimal mit 3 ml DMF gewaschen.
- 30

Nach der Abspaltung der 1-Ethoxyethylschutzgruppe wird die 4-Position mit Benzylbromid alkyliert und das Kohlenhydrat von Harz abgespalten. Man erhält 12-16 mg eines farblosen Öls. Da alle Rohprodukte laut DC, HPLC und MS identische Komponenten enthalten, werden sie vereinigt und durch Chromatographie an Kieselgel

5 mit Petrolether/Ethylacetat (12:1) gereinigt.

$C_{25}H_{34}O_8$ (430.6)

FAB-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 437.1 (100%, $[M+Li]^+$, ber.: 437.2); 438.1 (28%, $[M+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 438.2); 513.3 (28%, $[C_{31}H_{38}O_6+Li]^+$ □ 6-OBn, ber.: 506.3).

400 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$) : δ [ppm] = 7.50-7.25 (m, 10H, Ph); 4.86 (d, 1H, J_{gem} = 10.86 Hz, CH_2Ph); 4.77 (d, 1H, J_{gem} = 12.32, CH_2Ph); 4.60 (d, 1H, J_{gem} = 12.03 Hz, CH_2Ph); 4.56 (d, 1H, J_{gem} = 10.86 Hz, CH_2Ph); 4.52 (d, 1H, $J_{2,1}$ = 3.81 Hz, H-1); 3.87-3.24 (m, 8H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a/b, OCH_2 Pr); 3.32, 3.30 (2x s, 6H, OCH_3); 1.66-1.61 (m, 2H, OCH_2CH_2 Pr); 0.92 (t, J_{gem} = 7.48 Hz, CH_3 Pr).

6-Benzylderivat :

15 400 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$) : δ [ppm] = 7.51-7.26 (m, 15H, Ph); 4.86 (d, 1H, J_{gem} = 11.15 Hz, CH_2Ph); 4.80 (d, 1H, J_{gem} = 10.57 Hz, CH_2Ph); 4.67 (d, 1H, J_{gem} = 11.15 Hz, CH_2Ph); 4.61-4.54 (m, 2H, CH_2Ph); 4.50 (d, 1H, J_{gem} = 10.57 Hz, CH_2Ph); 4.25-4.18 (m, 3H, H-1 & OCH_2 Pr); 3.80-3.29 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a/b); 3.54 (s, 3H, OCH_3); 1.68-1.60 (m, 2H, OCH_2CH_2 Pr); 0.91-0.86 (m, 3H, CH_3 Pr).

20

Beispiel 54

Methyl 2-O-benzyl-4-O-(2'-bromo-1'-ethoxy)-ethyl-6-O-methyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

25 166 mg (0.1 mmol) des Polymers wird analog den oben beschriebenen Versuchen in das Derivat umgewandelt. Durch eine Behandlung des Harzes mit verschiedenen Kombinationen von Lösungsmitteln und 1M Zitronensäure (4 ml DMF + 0.4 ml 1M Zitronensäure; 4 ml DMF + 0.4 ml 1M Zitronensäure + 4 h Ultraschall; 4 ml DMF + 0.04 ml 1M Zitronensäure; 4 ml Dioxan + 0.04 ml 1M Zitronensäure; 4 ml CH_2Cl_2 + 1
30 ml Aceton + 0.1 ml 1M Zitronensäure) wird versucht, die 1-Ethoxyethylschutzgruppe abzuspalten. Anschließend wird das Harz einer Benzylierung unterworfen und das Kohlenhydrat vom polymeren Träger abgespalten. Man erhält 13-17 mg eines farblosen Öls. Da alle Rohprodukte laut DC, HPLC und MS identische Komponenten

enthalten, werde sie vereinigt und durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (8:1) gereinigt. $C_{22}H_{35}BrO_7$ (491.4)

FAB-MS (NBA-pos, LiCl) des Rohproduktes : (m/z) = 497.4 (100%, $[M+Li]^+$, ^{79}Br , ber.: 497.2); 498.4 (31%, $[M+Li]^+$, ^{79}Br , ^{13}C , ber.: 498.2); 499.4 (98%, $[M+Li]^+$, ^{81}Br , ber.: 499.2); 500.4 (22%, $[M+Li]^+$, ^{81}Br , ^{13}C , ber.: 500.2); 573.2 (28%, $[C_{28}H_{39}^{79}BrO_7+Li]^+$ □ 6-OBn, ber.: 573.3); 575.2 (31%, $[C_{28}H_{39}^{81}BrO_7+Li]^+$ □ 6-OBn, ber.: 575.3).

1. Diastereomer :

400 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$) : δ [ppm] = 7.33-7.25 (m, 5H, Ph); 4.87-4.84 (m, 1H, CHCH₂EEBr); 4.72 (d, 1H, J_{gem} = 12.03 Hz, OCH₂Ph); 4.64 (d, 1H, $J_{2,1}$ = 3.82 Hz, H-1); 4.56 (d, 1H, J_{gem} = 12.03 Hz, OCH₂Ph); 3.90-3.85 (m, 1H, OCH₂); 3.75-3.54 (m, 6H, H-2, H-6a/b, OCH₂); 3.52 (s, 3H, OCH₃); 3.48-3.31 (m, 5H, H-3, H-4, H-5 & CH₂Br EEBr); 3.36 (s, 3H, OCH₃); 1.63-1.57 (m, 2H, OCH₂CH₂ Pr); 1.25-1.18 (m, 3H, OCH₂CH₃ EEBr &); 0.89 (t, J_{gem} = 7.49 Hz, CH₃ Pr).

400 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$) : δ [ppm] = 7.34-7.26 (m, 5H, Ph); 4.97-4.95 (m, 1H, CHCH₂EEBr); 4.72 (d, 1H, J_{gem} = 12.03 Hz, OCH₂Ph); 4.66 (d, 1H, $J_{2,1}$ = 3.52 Hz, H-1); 4.56 (d, 1H, J_{gem} = 12.03 Hz, OCH₂Ph); 3.93-3.87 (m, 1H, OCH₂); 3.70-3.57 (m, 6H, H-2, H-6a/b, OCH₂); 3.54-3.30 (m, 5H, H-3, H-4, H-5 & CH₂Br EEBr); 3.49 (s, 3H, OCH₃); 3.36 (s, 3H, OCH₃); 1.64-1.59 (m, 2H, OCH₂CH₂ Pr); 1.23-1.19 (m, 3H, OCH₂CH₃ EEBr &); 0.89 (t, J_{gem} = 6.75 Hz, CH₃ Pr). HPLC (Gradient 90/10) :

Während der Chromatographie kann das in 6-Position benzylierte Derivat Methyl 2,6-Di-O-benzyl-4-O-(2-bromo-1-ethoxy)-ethyl-3-O-propyl-D-glucopyranosid, welches schon in dem FAB-Massenspektrum beobachtet wurde, abgetrennt werden.

$C_{28}H_{39}BrO_7$ (567.51)

400 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$) : δ [ppm] = 7.33-7.25 (m, 10H, Ph); 4.96-4.49 (m, 6H, H-1, OCH₂Ph & CHCH₂Br EEBr); 3.92-3.10 (m, 12H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a/b, OCH₂ & CH₂Br EEBr); 3.36, 3.33 (s, 3H, OCH₃); 1.64-1.54 (m, 2H, OCH₂CH₂ Pr); 1.25-1.19 (m, 3H, OCH₂CH₃ EEBr &); 0.89 (t, J_{gem} = 7.49 Hz, CH₃ Pr).

Beispiel 55

Methyl 2-O-benzyl-4-O-tert.-butyloxycarbonylmethyl-6-O-methyl-3-O-propyl- α/β -D-glucopyranosid

166 mg (0.1 mmol) des Polymers werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift für eine Alkylierung mit Benzylbromid umgesetzt. Anschließend wird die TBDPS-Gruppe entfernt und danach mit Methyljodid alkyliert. Nachdem die 1-Ethoxyethylschutzgruppe abgespalten wurde wird mit Bromessigsäure-tert.-butylester umgesetzt Nach
 5 Abspaltung des Kohlenhydrates vom Harz und Filtration an Kieselgel erhält man 23 mg eines farblosen Öls. $R_f = 0.64, 0.59$ (PE/EtOAc = 3:1 v/v). $C_{24}H_{38}O_8$ (454.6).
 FAB-MS (NBA-pos, LiCl) : (m/z) = 461.3 (75%, $[M+Li]^+$, ber.: 461.3); 462.3 (23%, $[M+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 462.3); 561.3 (100%, $[C_{29}H_{46}O_{10}+Li]^+$ □ 6-OCH₂CO₂tBu, ber.: 561.3); 562.3 (33%, $[C_{29}H_{46}O_{10}+Li]^+$, ^{13}C , ber.: 562.3).

10

Beispiel 56

Bibliothek mit 1,2,6-funktionalisierten Glycosederivaten (Verbindung der Formel I mit X gleich O, R³ gleich Propyl und R⁴ gleich Wasserstoff)

15 80 mg des beladenen Harzes wurden gemäß den allgemeinen Arbeitsvorschriften funktionalisiert (Tabelle1)

Beispiel 57

20 Bibliothek mit 1,2,4,6-funktionalisierten Glycosederivaten (Verbindung der Formel I mit X gleich O, R¹ gleich Methyl, R³ gleich Propyl)

80 mg des beladenen Harzes werden gemäß den allgemeinen Arbeitsvorschriften funktionalisiert. Die Alkylierung an der 4-Position gelingt durch Verwendung von Bromessigsäure-tert.-butylester.

25

Verbindung	R ²	R ⁴	R ⁵	MS-Analyse (m/z) (FAB, NBA+LiCl)
1	Bn	Bn	Me	437.1
30 2	Bn	CH ₂ CO ₂ tB	Me	461.3

Tabelle 1

	Verbindung	R ²	R ⁵	R ¹	MS-Analyse (m/z) (FAB, NBA+LiCl)
5	1	Me	Bn	Me	347.2
	2	Me	Me	Bn	347.2
	3	Me	Hep	Me	355.2
	4	Me	Hep	iPr	383.2
	5	Me	MNBn Et	Et	436.1
10	6	Bn	iPr	Me	375.1
	7	Bn	Cbn	Et	462.2
	8	Bn	Hep	Me	431.3
	9	Bn	cHex	iPr	457.3
	10	Bn	iBu	Me	389.2
15	11	Pr	Cbn	Me	400.2
	12	Pr	Bn	iPr	403.2
	13	Pr	Me	Bn	375.2
	14	Pr	Hep	Me	383.3
	15	Pent	iPr	Me	355.2
20	16	Pent	Hep	Et	425.3
	17	Pent	Me	iPr	355.3
	18	Hep	cHex	Bn	513.3
	19	Hep	Bn	Me	431.3
	20	Hep	Cbn	iPr	484.3
25	21	Hep	iPr	Me	383.3
	22	Hep	BrBn	Me	509.2
	23	Et	Bn	Me	361.3
	24	Et	MNBn	Me	436.2
	25	Et	Hep	Bn	445.3
30	26	Cbr	iPr	Me	400.3
	27	Cbr	Hep	Et	470.3
	28	Cbr	Me	iPr	400.2

Abkürzungen :

MNBn = 2-Methoxy-5-nitrobenzyl, CBn = o-Cyanobenzyl, Pent
= Pentyl, cHex = Cyclohexylmethylen,

Beispiel 58

S-(6'-O-*tert*-Butyldiphenylsilyl-3',4'-O-isopropyliden- β -D-galactopyranosyl-2'-O-methyl)-4-mercaptoputtersäuremethylester (32)

- 5 Eine Lösung von 3.0 g (5.2 mmol) 19 in 30 ml THF wird mit 0.6 g (5.3 mmol) Kalium-*tert*-butylat unter einer Argonatmosphäre 45 min bei 0 °C gerührt und anschließend mit 0.38 ml (6.0 mmol) Methyliodid versetzt. Da durch dünnschichtchromatographische Kontrolle nach wenigen Stunden nur wenig Umsatz erkennbar ist, wird nochmals die gleiche Menge an Reagenzien zugesetzt. Der ausfallende Feststoff
- 10 wird durch Zusatz von 15 ml DMF in Lösung gebracht. Nach Rühren für 12 h wird i. Vak. eingeeengt, mit Toluol kdestilliert und durch *Flash*-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule 18 x 6 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 10:1). Ausb. 1.8 g (59 %), farbloses Öl, $[\alpha]_D^{25} = -15.9$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_f = 0.34$ (Petrolether/Ethylacetat 8:1).
- 15 400 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 7.69\text{--}7.66$; $7.41\text{--}7.33$ (m, 10H, SiPh_2), 4.28 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.7$ Hz, 1'-H), 4.27 (dd, 1H, $J_{4,3} = 5.5$ Hz, $J_{4,5} = 2.3$ Hz, 4'-H), 4.09 (dd, 1H, $J_{3,2} = 7.0$ Hz, $J_{3,4} = 5.6$ Hz, 3'-H), 3.89 (m, 2H, 6'-H_{a,b}), 3.79 (ddd, 1H, $J_{5,4} = 2.3$ Hz, $J_{5,6a} \approx J_{5,6b} = 6.2$ Hz, 5'-H), 3.59; 3.55 (2s, 6H, OCH_3), 3.17 (dd, 1H, $J_{2,1} = 10.0$ Hz, $J_{2,3} = 6.8$ Hz, 2'-H), 2.77 (dt, 1H, $J_{\text{vic}} = 6.5$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.9$ Hz, SCH_a), 2.64 (dt, 1H, $J_{\text{vic}} = 6.5$ Hz, $J_{\text{gem}} = 12.9$ Hz, SCH_b), 2.39 (m_c, 2H, CH_2COOMe), 1.91 (m_c, 2H, SCH_2CH_2), 1.50; 1.33 (2s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.03 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).
- 20 100.6 MHz- ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 173.3$ (CO), 135.6; 135.5 ($\text{C}_p\text{-SiPh}_2$), 133.5; 133.4 ($\text{C}_r\text{-SiPh}_2$), 129.7; 127.7; 127.6 ($\text{C}_{o,m}\text{-SiPh}_2$), 109.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 83.6; 81.8; 79.4; 76.8; 73.4; 62.8 (C-1'-C-6'), 59.7 (OCH_3), 51.4 (COOCH_3), 32.7 (SCH_2), 29.6 (CH_2COOMe), 28.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.0 (SCH_2CH_2), 19.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

$\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{SSi}$ (588.8)

Ber.: C 63.23 H 7.53 S 5.44

Gef.: C 63.09 H 7.61 S 5.41

Beispiel 59

S-(6'-O-*tert*-Butyldiphenylsilyl-3',4'-O-isopropyliden- β -D-galactopyranosyl)-4-mercaptoputtersäure-polymergebunden (33, 34)

30

Das Thiogalactosid 19 wird nach der allgemeinen Vorschrift auf 0.390 g (0.6 mmol) Aminomethylpolystyrol zu 33 gekuppelt.

Beladung nach Schwefel-Anteil der Elementaranalyse: 0.77–0.81 mmol/g.

Das Thiogalactosid 19 wird nach der allgemeinen Vorschrift auf 2.0 g (0.56 mmol)

5 Tentagel zu 34 gekuppelt.

Beladung (gravimetrisch): 0.20 mmol/g.

Beispiel 60

S-(6'-O-*tert*-Butyldiphenylsilyl-3',4'-O-isopropyliden-2'-O- β -D-galactopyranosyl)-4-

10 mercaptobuttersäure-polymergebunden (35, 36)

Das 2-O-Methylthiogalactosid 32 wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift auf 1.0 g (0.6 mmol) Aminomethylpolystyrol zu 35 gekuppelt.

Beladung nach Schwefelanteil der Elementaranalyse: 0.78 mmol/g.

15 Das 2-O-Methylthiogalactosid 32 wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift auf 2.0 g (0.56 mmol) Tentagel zu 36 gekuppelt.

Beladung (gravimetrisch): 0.27 mmol/g.

Beispiel 61

20 Methyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-3,4-O-isopropyliden-2-O-methyl- α/β -D-galactopyranosid

a) durch Abspaltung von 35: Nach der allgemeinen Vorschrift werden 400 mg (0.312 mmol) 79 mit Methanol als Alkohol behandelt. Die Reinigung erfolgt durch

25 Flash-Chromatographie an Kieselgel (Säule 18 \times 4 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 8:1).

Ausb. 70 mg (24 %) α -Anomer, farbloses Öl; 134 mg (46 %) β -Anomer, farbloses Öl.

Durch nochmaliges Nachwaschen des Harzes und Vereinigen mit den Mischfraktionen werden weitere 43 mg (15 %) als Anomerengemisch erhalten.

30 b) durch Abspaltung von 36: Nach der allgemeinen Vorschrift wird 80 mit Methanol als Alkohol glycosyliert. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Säule 18 \times 4 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 8:1).

Ausb. 12 mg (4 %) α -Anomer, farbloses Öl; 44 mg (15 %) β -Anomer, farbloses Öl.
Daneben werden 47 mg (17 %) Hydrolysezucker als Anomerengemisch isoliert.

c) durch Alkylierung mit Natriumhydrid/Methyliodid: 370 mg (0.3 mmol) 33 werden in 15 ml DMF/THF (1:1) suspendiert und mit 0.090 g (3.0 mmol) Natriumhydrid (80 % in Mineralöl) 20 min unter einer Argonatmosphäre bei Raumtemp. vorgeschüttelt. Nach Zugabe von 0.19 ml (3.0 mmol) Methyliodid schüttelt man 12 h, filtriert nach Zugabe von 5 ml Methanol ab und wäscht mehrfach mit DMF nach. Die Abspaltung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift mit Methanol als Alkohol. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Säule 15 x 3 cm, Laufmittel

10 Petrolether/Ethylacetat 8:1).

Ausb. 92 mg (32 %) α -Anomer, klares Öl; 43 mg (15 %) β -Anomer, klares Öl.
Daneben werden 14 mg (5 %) α -Anomer und 32 mg (11 %) β -Anomer des nicht alkylierten Methylglycosids isoliert.

d) durch Alkylierung mit KOtBu/Methyliodid: Wie unter c) bei 0 °C, 4 h.

15 Ausb. 55 mg (19 %), klares Öl, Anomerengemisch.

Beispiel 62

Methyl-6-O-tert-butyldiphenylsilyl-3,4-O-isopropyliden-2-O-benzyl- β -D-galactopyranosid

20

a) durch Alkylierung von 33 mit Natriumhydrid/Benzylbromid: 768 mg (0.6 mmol) 33 werden wie oben bei Raumtemp. unter einer Argonatmosphäre 12 h mit 180 mg (6.0 mmol) Natriumhydrid (80 % in Mineralöl) und 0.72 ml (6.0 mmol) Benzylbromid zur Reaktion gebracht und abgespalten. Die Reinigung erfolgt durch *Flash*-
25 Chromatographie an Kieselgel (Säule 15 x 4 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 15:1).

Ausb. 67 mg (20 %) α -Anomer, klares Öl; 26 mg (8 %) β -Anomer, trübes Öl.
Daneben werden 4 mg (2 %) als Anomerengemisch erhalten.

b) durch Alkylierung von 34 mit Natriumhydrid/Benzylbromid: 2.5 g (0.5 mmol) 34

30 werden wie oben bei Raumtemp. unter einer Argonatmosphäre 12 h mit 900 mg (30.0 mmol) Natriumhydrid (80 % in Mineralöl) und 3.6 ml (30.0 mmol) Benzylbromid zur Reaktion gebracht und abgespalten. Die Reinigung erfolgt durch *Flash*-

Chromatographie an Kieselgel (Säule 18 x 3 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 10:1).

Ausb. 100 mg (37 %) Anomerengemisch, gelbes Öl.

- c) durch Alkylierung mit Kalium-*tert*-butylat/Benzylbromid: 640 mg (0.5 mmol) 33 werden in 20 ml DMF gequollen. Nach Zusatz von 0.56 g (5.0 mmol) Kalium-*tert*-butylat wird unter einer Argonatmosphäre 20 min geschüttelt. Anschließend werden 0.59 ml (5.0 mmol) Benzylbromid und 0.22 g (0.6 mmol) Tetrabutylammoniumiodid zugegeben und die Mischung 16 h geschüttelt. Man setzt 20 ml Methanol zu, filtriert ab und wäscht mehrmals mit DMF und absol. THF. Das Harz wird i. Vak. getrocknet.
- 10 Die Abspaltung erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift mit Methanol als Alkohol. Die Reinigung erfolgt durch *Flash*-Chromatographie an Kieselgel (Säule 18 x 3 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 8:1).

Ausb. 124 mg (44 %) α -Anomer, klares Öl; 22 mg (8 %) β -Anomer, farbloses Öl.

- d) durch Alkylierung mit Phosphazenen-Base P_4 -*t*-Bu/Benzylbromid: 384 mg (0.33 mmol) 33 werden in 10 ml DMF gequollen und unter einer Argonatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Man setzt 1.32 ml (1.32 mmol, 1 M in *n*-Hexan) P_4 -*tert*-Bu zu und läßt schütteln. Nach 15 min gibt man 0.59 ml (5.0 mmol) Benzylbromid zu und läßt bei 0 °C 16 h schütteln. Das Harz wird abfiltriert und mehrfach mit DMF und absol. THF gewaschen. Nach Trocknen i. Vak. wird nach der allgemeinen Vorschrift mit
- 20 Methanol als Alkohol vom Träger abgespalten. Die Reinigung erfolgt durch *Flash*-Chromatographie an Kieselgel (Säule 18 x 3 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 10:1).

Ausb. 163 mg (85 %) Anomerengemisch (α : β ca. 5:1), farbloses Öl.

α -Anomer:

- 25 $[\alpha]_D^{25} = +44.9$ ($c = 1$, $CHCl_3$); $R_F = 0.20$ (Petrolether/Ethylacetat 8:1).

β -Anomer:

$[\alpha]_D^{25} = +17.2$ ($c = 1$, $CHCl_3$); $R_F = 0.30$ (Petrolether/Ethylacetat 8:1).

Beispiel 63

- 30 Methyl-2-O-(*o*-cyanobenzyl)-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-3,4-O-isopropyliden- α/β -D-galactopyranosid

400 mg (0.312 mmol) 33 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante A) mit o-Cyanobenzylbromid umgesetzt und mit Methanol glycosylierend abgespalten. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule 20 × 2 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 12:1).

5 α -Anomer:

Ausb. 26 mg (14 %), farbloses Öl, $[\alpha]_D^{25} = +50.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $R_F = 0.39$ (Petrolether/Ethylacetat 4:1), HPLC (Säule C, Gradient 1): 20.91 min.

β -Anomer:

10 Ausb. 12 mg (7 %), farbloses Öl, $[\alpha]_D^{25} = +19.6$ ($c = 0.33$, CHCl_3); $R_F = 0.46$ (Petrolether/Ethylacetat 4:1), HPLC (Säule C, Gradient 1): 20.91 min.

Beispiel 64

Methyl-2-O-(p-bromobenzyl)-6-O-tert-butyldiphenylsilyl-3,4-O-isopropyliden- α/β -D-galactopyranosid

15

400 mg (0.312 mmol) 33 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit p-Brombenzylbromid umgesetzt und mit Methanol glycosylierend abgespalten. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule 20 × 2 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 12:1).

20 α -Anomer:

Ausb. 12 mg (6 %), farbloses Öl, $[\alpha]_D^{25} = +38.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $R_F = 0.17$ (Petrolether/Ethylacetat 12:1), HPLC (Säule C, Gradient 1): 22.13 min.

β -Anomer:

25 Ausb. 3 mg (2 %), farbloses Öl, $[\alpha]_D^{25} = +39.3$ ($c = 0.1$, CHCl_3); $R_F = 0.23$ (Petrolether/Ethylacetat 12:1), HPLC (Säule C, Gradient 1): 22.13 min.

Beispiel 65

Methyl-2-O-ethyl-6-O-tert-butyldiphenylsilyl-3,4-O-isopropyliden- α/β -D-galactopyranosid

30

400 mg (0.312 mmol) 33 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit Ethyl-iodid umgesetzt und mit Methanol glycosylierend abgespalten. Das Rohprodukt wird durch *Flash*-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule 15 × 2.5 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 12:1).

5 *α*-Anomer:

Ausb. 22 mg (14 %), farbloses Öl, $[\alpha]_D^{25} = +73.2$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_F = 0.49$ (Petrolether/ Ethyl- acetat 4:1), HPLC (Säule C, Gradient 1): 19.62 min.

β-Anomer:

Ausb. 10 mg (7 %), farbloses Öl, $[\alpha]_D^{25} = +1.1$ ($c = 0.33$, CHCl_3); $R_F = 0.49$ (Petrol-
10 ether/Ethylacetat 4:1), HPLC (Säule C, Gradient 1): 19.62 min.

Beispiel 66

S-(2'-O-Benzyl-3',4'-O-isopropyliden- α/β -D-galactopyranosyl)-4-
mercaptobuttersäure-polymergebunden

15

Man alkyliert 1 g (0.78 mmol) 33 nach der allgemeinen Vorschrift (Variante A) mit Benzylbromid und entfernt die Silylschutzgruppe. Das Polymer wird i. Vak. getrocknet.

20 Beispiel 67

Methyl-2-O-benzyl-6-O-(2'-naphtylmethyl)-3,4-O-isopropyliden- α/β -D-galactopyranosid

400 mg (0.312 mmol) S-(2'-O-Benzyl-3',4'-O-isopropyliden- α/β -D-galactopyranosyl)-
25 4-mercaptobuttersäure-polymergebunden werden nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften mit 2-Brommethyl-naphtalin umgesetzt und mit Methanol glycosylierend abgespalten. Das Reinprodukt wird durch *Flash*-Chromatographie an Kieselgel (Säule 20 × 2 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1) als Anomerengemisch im Verhältnis $\alpha/\beta = 10:1$ erhalten.

30 Ausb. 40 mg (38 %), gelbes Öl, $[\alpha]_D^{25} = +79.2$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_F = 0.25$ (Petrol-ether/Ethylacetat 4:1); HPLC (Säule C, Gradient 1): 15.28 min.

Beispiel 68

Methyl-2-O-propyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-3,4-O-isopropyliden- α/β -D-galactopyranosid

- 5 400 mg (0.312 mmol) 33 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit Propyliodid umgesetzt und mit Methanol glycosylierend abgespalten. Das Rohprodukt wird durch *Flash*-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule 17 x 2.5 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 12:1).

α -Anomer:

- 10 Ausb. 7 mg (5 %), farbloses Öl, $[\alpha]_D^{25} = +56.9$ ($c = 0.2$, CHCl_3); $R_F = 0.51$ (Petrolether/Ethylacetat 4:1), HPLC (Säule C, Gradient 1): 21.03 min.

β -Anomer:

Ausb. 2 mg (2 %), farbloses Öl, $[\alpha]_D^{25} = +2.7$ ($c = 0.1$, CHCl_3); $R_F = 0.57$ (Petrolether/Ethylacetat 4:1), HPLC (Säule C, Gradient 1): 19.62 min.

15

Beispiel 69

Methyl-2-O-heptyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-3,4-O-isopropyliden- α/β -D-galactopyranosid

- 20 400 mg (0.312 mmol) 33 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (Variante A) mit Heptyliodid unter Zusatz von 18-Krone-6 umgesetzt und mit Methanol glycosylierend abgespalten. Das Rohprodukt wird durch *Flash*-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule 20 x 2 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 15:1).

α -Anomer:

- 25 Ausb. 12 mg (7 %), farbloses Öl, $[\alpha]_D^{25} = +52.6$ ($c = 0.6$, CHCl_3); $R_F = 0.34$ (Petrolether/Ethylacetat 10:1), HPLC (Säule C, Gradient 1): 24.27 min.

β -Anomer:

Ausb. 8 mg (5 %) farbloses Öl, $[\alpha]_D^{25} = +14.6$ ($c = 0.4$, CHCl_3); $R_F = 0.40$ (Petrolether/Ethylacetat 10:1), HPLC (Säule C (C8), Gradient 1): 24.27 min.

30

Beispiel 70

Ethyl-3,4-O-isopropyliden-1-thio- β -D-galactopyranosid

Eine Mischung aus 19.1 g (85.4 mmol) Ethyl-1-thio- β -D-galactopyranosid, 360 ml (2.93 mol) Acetondimethylacetal und 0.3 g (16 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat wird bei Raumtemp. gerührt. Nach 18 h setzt man 1.2 ml Triethylamin zu und engt i. Vak. zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 180 ml Dichlormethan suspendiert und mit 2.4 ml 50%iger Trifluoressigsäure versetzt. Nach 15 min werden 3.6 ml Triethylamin zugegeben und die Mischung i. Vak. eingeeengt. Das erhaltene Öl wird durch *Flash*-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule 30 x 10 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:3).

10 Ausb. 15.7 g (70 %), farblose Kristalle, Schmp. 89 °C, $[\alpha]_D^{25} = +16.5$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_F = 0.33$ (Petrolether/Ethylacetat 1:9).

Beispiel 71

Ethyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-3,4-O-isopropyliden-1-thio- β -D-galactopyranosid

15

Eine Lösung von 9.00 g (34 mmol) Beispielverbindung 70 und 4.62 g (68 mmol) Imidazol in 100 ml absol. DMF wird mit 10.9 ml (43 mmol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid versetzt und bei Raumtemp. 3 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 50 ml Wasser abgebrochen. Man fügt 150 ml Dichlormethan zu und wäscht die organische Phase dreimal mit je 50 ml Wasser. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das erhaltene Öl wird an Kieselgel chromatographiert (Säule 20 x 5 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1). Ausb. 12.66 g (74 %), farblose Kristalle, $[\alpha]_D^{25} = +0.7$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_F = 0.28$ (Petrolether/Ethylacetat 4:1).

25

Beispiel 72

Ethyl-2-O-acetyl-3,4-O-isopropyliden-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-1-thio- β -D-galactopyranosid

30

Zu einer Lösung von 12.6 g (25 mmol) Beispielverbindung 71 in 100 ml absol. Pyridin tropft man unter Eiskühlung 50 ml (520 mmol) Acetylchlorid. Nach 18 h destilliert man das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt in 150 ml Dichlormethan auf,

wäscht sukzessive mit je 50 ml 0.5 N Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung und trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat. Nach Einengen i. Vak. wird durch Chromatographie an Kieselgel von Verunreinigungen abgetrennt (Säule 25 × 5 cm, Laufmittel

- 5 Petrolether/Ethylacetat 4:1). Das ölige Produkt erstarrt nach mehreren Tagen. Ausb. 13.6 g (83 %), farblose Kristalle, Schmp. 76 °C, $[\alpha]_D^{25} = +15.6$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_F = 0.62$ (Petrolether/Ethylacetat 4:1).

Beispiel 73

- 10 Ethyl-2-O-acetyl-6-O-tert-butyldiphenylsilyl-1-thio- β -D-galactopyranose

a) durch Deacetalisierung mit Essigsäure: Eine Lösung von 140 mg (0.26 mmol) Beispielverbindung 72 in 20 ml 60%iger Essigsäure wird unter Rühren für 2 h auf 60 °C erwärmt. Man engt i. Vak. ein und kodestilliert mit 10 ml Toluol. Der Rückstand

- 15 wird in 20 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule 15 × 2 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:3).

- 20 Ausb. 59 mg (45 %), farbloses Öl; die analytischen Daten stimmen mit den unter b) angegebenen überein.

b) durch Deacetalisierung mit p-TsOH: Man löst 11.36 g (21 mmol) Beispielverbindung 72 in 200 ml Chloroform, versetzt mit 0.19 g (1 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat sowie 12.27 ml (146 mmol) Ethandithiol und erhitzt

25 unter Rückfluß. Nach 45 min läßt man auf Raumtemp. abkühlen und wäscht mit je 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 0.5 N Salzsäure und Wasser. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Eine chromatographische Reinigung (Säule 30 × 5 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:3) des Rohprodukts liefert nach Trocknen i. Vak.

30 die Titelverbindung.

Ausb. 8.44 g (80 %), farbloses, nach Tagen erstarrendes Öl, $[\alpha]_D^{25} = +9.4$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_F = 0.39$ (Petrolether/Ethylacetat 1:1).

Beispiel 74

Ethyl-2-O-acetyl-3-O-allyl-6-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-1-thio- β -D-galactopyranose (28)

- 5 Eine Lösung von 8.33 g (165 mmol) Beispielverbindung 73 und 4.31 g (173 mmol) Dibutylzinnoxid in 150 ml Benzol wird für 16 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Anschließend destilliert man die Hälfte des Lösungsmittels ab und fügt 2.42 ml (286 mmol) Allylbromid zu. Die Mischung wird nun 5 h bei 50 °C gerührt. Dann konzentriert man i. Vak., nimmt den Rückstand in 150 ml Dichlormethan auf, wäscht dreimal mit je 50 ml Wasser und trocknet die organische Phase
- 10 über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wird i. Vak. eingeeengt und das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule 25 x 8 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1).
- Ausb. 7.34 g (82 %), gelbliches Öl, $[\alpha]_D^{25} = +2.4$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_F = 0.35$ (Petrolether/Ethylacetat 4:1).

15

Beispiel 75

Ethyl-2-O-acetyl-3-O-allyl-1-thio- β -D-galactopyranose (29)

- 20 Zu einer Lösung von 5.2 g (9.5 mmol) 28 in 200 ml THF werden 2.5 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF getropft und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Danach verdünnt man mit 500 ml Dichlormethan, wäscht mit 100 ml Wasser und trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat. Nach dem Einengen wird das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule 20 x 5 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 2:3).
- 25 Ausb. 2.29 g (79 %), gelbes Öl, $[\alpha]_D^{25} = -20.6$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_F = 0.35$ (Petrolether/Ethylacetat 4:1).

Beispiel 76

- 30 Ethyl-2-O-acetyl-3-O-allyl-6-O-*p*-(4'-methoxycarbonylbutyloxy)-phenyl-1-thio- β -D-galactopyranose (30)

Zu einer Lösung von 2.25 g (9.5 mmol) 29, 4.7 g (22.5 mmol) *p*-Hydroxyphenoxybuttersäuremethylester und 6.0 g (22.5 mmol) Triphenylphosphin in

70 ml Dichlormethan tropft man unter Rühren eine Lösung von 2.0 ml (13.5 mmol) Diazodicarbonsäurediethylester in 5 ml Dichlormethan. Nach 4 h engt man ohne weitere Aufarbeitung ein und reinigt das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (Säule 20 × 4 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 3:1).

- 5 Ausb. 1.92 g (53 %), farbloses Öl, $[\alpha]_D^{25} = +1.5$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_F = 0.52$ (Petrolether/Ethylacetat 1:1).

Beispiel 77

- 10 Ethyl-2-O-acetyl-3-O-allyl-6-O-*p*-(4'-methoxycarbonylbutyloxy)-phenyl-4-O- β -(trimethylsilyl)ethoxymethyl-1-thio- β -D-galactopyranose (31)

- 15 Zu einer Lösung von 1.51 g (3.02 mmol) 30 in 20 ml absol. Dichlormethan werden 2.12 ml (12 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 1.59 ml (9 mmol) β -(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid gegeben. Die Reaktionsmischung wird 6 h unter einer Argonatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Anschließend bricht man die Reaktion durch Zugabe von 10 ml Methanol ab und engt i. Vak. ein. Mittels Chromatographie an Kieselgel werden Verunreinigungen abgetrennt (Säule 15 × 2 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 3:1).

- 20 Ausb. 1.8 g (90 %), farbloses Öl, $[\alpha]_D^{25} = -27.0$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_F = 0.40$ (Petrolether/Ethylacetat 3:1).

Beispiel 78

- 25 Herstellung von Bibliotheken des Typs Alkyl-3,4-O-isopropyliden-2-O-alkyl-6-O-carbamoyl-galactosid

- a) Allgemeine Vorschrift zur Kupplung der Galactosylmercaptobuttersäuremethylester auf aminofunktionalisierte polymere Träger

- 30 Zu einer Lösung von 14.6 mmol des Thiogalactosids in 400 ml THF/Methanol/Wasser (2:2:1) gibt man 1.9 g (30 mmol) Lithiumhydroxid und läßt 8 h bei Raumtemp. rühren. Anschließend neutralisiert man (0.5 N Salzsäure oder Phosphatpuffer-Lösung), fügt 400 ml ges. Natriumchlorid-Lösung zu und extrahiert dreimal mit 200 ml Ethylacetat. Man trocknet über Magnesiumsulfat und befreit i.

Vak. vom Lösungsmittel. Der Rückstand wird in 150 ml Dichlormethan oder DMF aufgenommen und die erhaltene Lösung in einem Festphasenreaktor mit 19.8 mmol des betreffenden aminofunktionalisierten Polymers, 3.7 ml (14.6 mmol) *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid und 3.86 g (14.6 mmol) *N*-Hydroxybenzotriazol ü. N.

- 5 geschüttelt. Anschließend saugt man ab und wäscht zehnmal mit je 50 ml DMF und Dichlormethan. Das beladene Polymer wird i. Vak. getrocknet und die Beladung mit Kohlenhydratmatrix über Elementaranalyse bestimmt.

b) Allgemeine Arbeitsvorschrift zum "Capping" der Polymere

10

Eine Mischung von 1.56 mmol des betreffenden Polymers mit einer Lösung von 0.45 ml (7.80 mmol) Essigsäure, 2.7 ml (15.60 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 3.74 g (7.80 mmol) PfPyU in 40 ml DMF wird 18 h geschüttelt. Nach dem Absaugen der flüssigen Phase wird gründlich mit DMF, Dichlormethan und Diethylether

- 15 gewaschen und i. Vak. getrocknet.

c) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Alkylierung gecappter Polymere

- 20 Man schüttelt 0.078 mmol des betreffenden Polymers mit einer Lösung von 88 mg (0.78 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 2 ml DMF. Nach 15 min wird abfiltriert und das Harz sofort mit einer Lösung von 41 mg (0.16 mmol) 18-Krone-6 und 0.78 mmol des betreffenden Alkylhalogenids in 2 ml DMF. Man läßt 3 h schütteln und saugt dann ab. Das Harz wird gründlich mit DMF, Methanol, Dichlormethan und Diethylether gewaschen und i. Vak. getrocknet.

25

d) Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung der *tert*-Butyldiphenylsilylschutzgruppe am polymeren Träger

- 30 Zu einer Suspension von 0.056 mmol beladenem Polymer in 1.5 ml THF gibt man 0.56 ml (0.56 mmol, 1 M) Tetrabutylammoniumfluorid in THF. Die Mischung wird 4 h geschüttelt. Die Lösung wird vom Harz abgesaugt und fünfmal mit je 2 ml DMF und Dichlormethan gewaschen.

e) Allgemeine Arbeitsvorschrift für Carbamoylierungen

Variante A (mit 1,1'-Carbonyldiimidazol und Aminen)

Eine Lösung von 0.25 g (1.56 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol in 2 ml DMF oder
5 Dioxan wird mit 0.1 ml (0.58 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin, einer Spatelspitze
DMAP und einer Spatelspitze KO^tBu zu 0.078 mmol Polymer gegeben. Man
schüttelt 2 h und filtriert ab. Das Polymer wird anschließend ü. N. mit einer Lösung
von 1.56 mmol des entsprechenden Amins in 2 ml DMF geschüttelt. Man filtriert und
wäscht je fünfmal mit DMF und Dichlormethan.

10

Variante B (mit Isocyanaten)

Eine Lösung von 1.56 mmol des entsprechenden Isocyanats in 2 ml Dioxan wird zu
0.078 mmol Polymer gegeben. Dann setzt man eine Spatelspitze DMAP zu und
15 schüttelt je nach Reaktivität der umzusetzenden OH-Gruppe 3–7 h. Man filtriert und
wäscht gründlich mit Dioxan, Methanol und Dichlormethan.

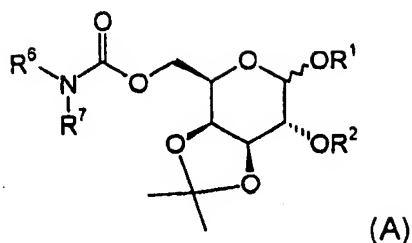
f) Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung der Galactosederivate vom polymeren Träger

- 20 Eine Suspension von 0.056 mmol polymergebundenem Galactosederivat in 1.5 ml
abs. Dichlormethan wird in einer 5 ml- PE-Spritze (PE-Fritte, Plastikkappe) mit 0.3 ml
einer 3.5%igen (0.36 ml Brom auf 10 ml Dichlormethan bzw. 5 – 10 eq. Brom)
Lösung von Brom in abs. Dichlormethan und 0.08 ml (0.36 mmol) 2,6-Di-*tert*-
butylpyridin oder entsprechender Menge polymergebundenem 2,6-Di-*tert*-
25 Butylpyridin bei Raumtemp. geschüttelt. Nach 15 min setzt man 0.2 ml Cyclohexen,
0.2 ml des zu glycosylierenden abs. Alkohol und 25 mg (0.056 mmol)
Tetraethylammoniumbromid zu. Nach 4 h wird abfiltriert und fünfmal mit 1 ml
Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. vom Lösungsmittel
befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird in wenig Dichlormethan auf eine
30 Kieselgelkartusche aufgebracht. Man eluiert zunächst mit 30 ml Petrolether. Diese
Fraktion wird verworfen. Das Produkt erhält man durch Eluieren mit geeigneten
Petrolether/Ethylacetat-Gemischen. Teilt man den Ansatz auf verschiedene
Alkohole, so wird mit Brom-Lösung und 2,6-Di-*tert*-Butylpyridin vorteilhaft mit

geschüttelt. Die Lösung wird aus der Spritze in ein Gefäß gespritzt und 5x mit abs. Dichlormethan nachgewaschen. Diese erhaltene Mischung wird auf verschiedene Gefäße verteilt, welche das Ammoniumbromid, Cyclohexen und den jeweiligen Alkohol enthalten. Die Gefäße werden verschlossen und geschüttelt. Zu langes
5 Stehen an der Luft ist bei den Brom-Lösungen zu vermeiden, da diese feuchtigkeitsempfindlich sind.

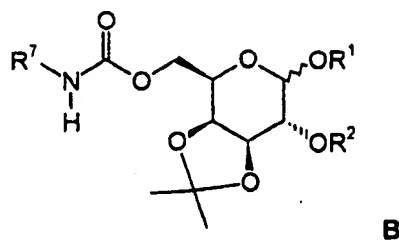
Parallelsynthese

- Man behandelt 6 x 3.1 g (2.42 mmol) 33 nach der allgemeinen Vorschrift mit PfPyU
10 und Essigsäure. Die so erhaltenen Harze werden nach der allgemeinen Vorschrift mit Methyljodid, Ethyljodid, Heptyljodid, Benzylbromid, *p*-Bromobenzylbromid und *o*-Cyanobenzylbromid alkyliert. Die Silylschutzgruppe wird anschließend nach der allgemeinen Vorschrift abgespalten. Dann werden je 150 mg (ca. 0.119 mmol) der erhaltenen Harze entweder nach der allgemeinen Vorschrift mit Diethylamin,
15 Benzylamin, Methoxyethylamin, Cyclopropylmethylamin oder Glycin-*tert*-Butylester oder nach der allgemeinen Vorschrift mit *p*-Chlorphenylisocyanat, *o*-Trifluormethylphenylisocyanat, *o*-Nitrophenylisocyanat, *p*-Cyanophenylisocyanat, *m,p*-Dichlorphenylisocyanat, *m*-Fluorphenylisocyanat, Phenylisocyanat, *n*-Propylisocyanat, *tert*-Butylisocyanat oder Ethyloxycarbonylmethylisocyanat zur
20 Reaktion gebracht. Die Polymere werden in 2 ml Dichlormethan gequollen und mit jeweils 0.9 ml einer 3.5%igen Brom-Lösung in Dichlormethan sowie 0.24 ml (1.08 mmol) 2,6-Di-*tert*-butylpyridin 20 min geschüttelt. Die Polymere werden abfiltriert und mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Die erhaltenen Lösungen werden gedrittelt und mit je 55 mg (0.26 mmol) Tetraethylammoniumbromid, 0.2 ml
25 Cyclohexen und 0.2 ml Methanol, Ethanol oder *i*-Propanol 5 h geschüttelt. Die Lösungen werden i. Vak. eingeeengt. Die Rückstände werden in je 250 μ l Dichlormethan aufgenommen und auf Kieselgelkartuschen aufgebracht. Man wäscht mit je 30 ml Petrolether und verwirft das Eluat. Anschließend wird mit je 5 ml Petrolether/Ethylacetat (1:1) eluiert und das erhaltene Produkt i. Vak. eingeeengt.
30 Durch Aktivierung mit CDI (Variante A) werden folgenden Verbindungen der Formel (A) erhalten:



	R ²	R ⁶	R ⁷	R ¹	Ausb.	R _T ^{a)}	R _F ^{b)}
1	4-BrBn	CH ₃ O(CH ₂) ₂	H	Me	2 mg (10 %)	18.41	0.60
2	4-BrBn	<i>c</i> -PrCH ₂	H	Me	3 mg (15 %)	17.69	0.58
3	4-BrBn	<i>t</i> -BuOOCCH ₂	H	Me	9 mg (41 %)	18.28, 18.59	0.59
4	2-CNBn	<i>c</i> -PrCH ₂	H	Me	4 mg (23 %)	15.81	0.28
5	2-CNBn	<i>t</i> -BuOOCCH ₂	H	Me	4 mg (20 %)	17.35	0.58
6	Bn	Et	Et	Et	11 mg (64 %)	18.21, 18.48	0.62, 0.68
7	Bn	<i>c</i> -PrCH ₂	H	Et	6mg (35%)	16.94	0.55
8	Bn	Bn	H	Et	10 mg (54 %)	17.69, 18.03	0.60
9	Bn	<i>t</i> -BuOOCCH ₂	H	Et	6 mg (31 %)	17.60, 17.91	0.57
10	4-BrBn	Et	Et	Et	5 mg (25 %)	19.29, 19.72	0.75
11	4-BrBn	CH ₃ O(CH ₂) ₂	H	Et	4 mg (19 %)	19.05	0.36
12	4-BrBn	<i>c</i> -PrCH ₂	H	Et	4 mg (20 %)	18.04	0.70
13	4-BrBn	<i>t</i> -BuOOCCH ₂	H	Et	6 mg (30 %)	18.97, 19.33	0.72
14	2-CNBn	Bn	H	Et	5 mg (26 %)	17.13, 17.34	0.60
15	2-CNBn	CH ₃ O(CH ₂) ₂	H	Et	2 mg (11 %)	13.86	0.21
16	2-CNBn	<i>c</i> -PrCH ₂	H	Et	5 mg (28 %)	16.30, 16.53	0.59
17	2-CNBn	<i>t</i> -BuOOCCH ₂	H	Et	5 mg (25 %)	17.04, 17.23	0.66
18	Bn	Et	Et	<i>i</i> -Pr	9 mg (51 %)	17.79, 17.96	0.74
19	Bn	Bn	H	<i>i</i> -Pr	10 mg (53 %)	18.36, 18.65	0.72
20	Bn	CH ₃ O(CH ₂) ₂	H	<i>i</i> -Pr	3 mg (17 %)	15.84, 16.21	0.43
21	Bn	<i>c</i> -PrCH ₂	H	<i>i</i> -Pr	10 mg (57 %)	17.63, 17.94	0.70
22	Bn	<i>t</i> -BuOOCCH ₂	H	<i>i</i> -Pr	8 mg (40 %)	18.22, 18.51	0.74
23	4-BrBn	Et	Et	<i>i</i> -Pr	3 mg (15 %)	20.48, 20.68	0.48
24	4-BrBn	CH ₃ O(CH ₂) ₂	H	<i>i</i> -Pr	5 mg (24 %)	19.26, 19.70	0.11
25	4-BrBn	<i>c</i> -PrCH ₂	H	<i>i</i> -Pr	3 mg (15 %)	19.10	0.49
26	4-BrBn	<i>t</i> -BuOOCCH ₂	H	<i>i</i> -Pr	12 mg (52 %)	19.26, 19.50	0.50
27	2-CNBn	Bn	H	<i>i</i> -Pr	6 mg (30 %)	17.79, 17.94	0.66
28	2-CNBn	<i>c</i> -PrCH ₂	H	<i>i</i> -Pr	5 mg (27 %)	17.03, 17.18	0.64
29	2-CNBn	<i>t</i> -BuOOCCH ₂	H	<i>i</i> -Pr	5 mg (24 %)	16.23	0.66

Durch Aktivierung mit Isocyanaten (Variante B) werden folgenden Verbindungen der Formel B erhalten



5

	R ⁷	R ²	Ausb.	R _T ^{a)}	R _F ^{b)}
1	4-ClPh	Me	5 mg	18.75	0.20; 0.16
2	2-CF ₃ Ph	Me	5 mg (30 %)	18.94	0.31; 0.26
3	2-NO ₂ Ph	Me	5 mg (31 %)	18.80	0.30; 0.26
4	4-CN-Ph	Me	3 mg (20 %)	13.93	0.06
5	3,4-Cl ₂ Ph	Me	4 mg (26 %)	19.35	0.20; 0.14
6	4-ClPh	Me	5 mg (31 %)	16.53	0.34
7	2-CF ₃ Ph	Me	5 mg (29 %)	17.63	0.46
8	2-NO ₂ Ph	Me	9 mg (54 %)	16.36	0.46
9	4-CN-Ph	Me	4 mg (25 %)	14.75	0.13
10	3,4-Cl ₂ Ph	Me	5 mg (29 %)	17.84	0.29
11	4-ClPh	Me	9 mg (48 %)	21.35	0.63
12	2-CF ₃ Ph	Me	14 mg (69 %)	21.27	0.61
13	2-NO ₂ Ph	Me	11 mg (57 %)	21.08	0.70
14	4-CN-Ph	Me	6 mg (32 %)	20.04	0.36
15	3,4-Cl ₂ Ph	Me	7 mg (35 %)	23.38	0.63
16	4-ClPh	Me	5 mg (23 %)	19.90;20.05	0.30
17	2-CF ₃ Ph	Me	10 mg (43 %)	19.49	0.40
18	2-NO ₂ Ph	Me	9 mg (41 %)	19.78;19.88	0.39
19	4-CN-Ph	Me	3 mg (14 %)	18.53;18.64	0.13
20	3,4-Cl ₂ Ph	Me	9 mg (39 %)	20.65;20.95	0.34; 0.26
21	4-ClPh	Me	4 mg	16.12;16.92	0.29; 0.21
22	2-CF ₃ Ph	Me	7 mg (34 %)	20.72	0.33

85

23	2-NO ₂ Ph	Me	6 mg (30 %)	17.83	0.31
24	4-CN-Ph	Me	3 mg	14.46	0.10
25	3,4-Cl ₂ Ph	Me	4 mg (19 %)	19.26;19.69	0.24
26	4-ClPh	Et	4 mg (25 %)	18.98	0.29
27	2-CF ₃ Ph	Et	5 mg (29 %)	15.93;16.09	0.42
28	2-NO ₂ Ph	Et	4 mg (24 %)	14.49	0.40
29	4-CN-Ph	Et	3 mg	12.21	0.15
30	3,4-Cl ₂ Ph	Et	4 mg (23 %)	19.69;19.90	0.33
31	4-ClPh	Et	4 mg (24 %)	17.26	0.54
32	2-CF ₃ Ph	Et	8 mg (44 %)	16.79	0.38
33	2-NO ₂ Ph	Et	7 mg (41 %)	17.24	0.55
34	4-CN-Ph	Et	4 mg (24 %)	15.55	0.27
35	3,4-Cl ₂ Ph	Et	4 mg (22 %)	18.63	0.46
36	4-ClPh	Et	9 mg (46 %)	21.91;22.07	0.75
37	2-CF ₃ Ph	Et	11 mg (53 %)	20.99;21.16	0.71; 0.64
38	2-NO ₂ Ph	Et	9 mg (45 %)	22.14	0.80
39	4-CN-Ph	Et	6 mg (31 %)	20.64;20.79	0.57
40	3,4-Cl ₂ Ph	Et	8 mg (38 %)	22.28	0.77
41	4-ClPh	Et	4 mg (18 %)	18.98	0.46
42	2-CF ₃ Ph	Et	10 mg (42 %)	19.89;20.18	0.55
43	2-NO ₂ Ph	Et	6 mg (27 %)	20.59;20.74	0.55
44	4-CN-Ph	Et	4 mg (18 %)	18.73;19.31	0.25
45	3,4-Cl ₂ Ph	Et	8 mg (34 %)	19.39;19.53	0.45
46	4-ClPh	Et	6 mg (30 %)	16.11	0.35
47	2-CF ₃ Ph	Et	6 mg (29 %)	20.68;21.0 ⁹⁾	0.45; 0.36
48	2-NO ₂ Ph	Et	6 mg (29 %)	18.61	0.41
50	3,4-Cl ₂ Ph	Et	3 mg (14 %)	19.68;19.82	0.33
51	4-ClPh	<i>i</i> -Pr	4 mg (24 %)	17.12;18.89	0.35
52	2-CF ₃ Ph	<i>i</i> -Pr	11 mg (61 %)	21.66	0.48
53	2-NO ₂ Ph	<i>i</i> -Pr	8 mg (47 %)	17.16	0.45
55	3,4-Cl ₂ Ph	<i>i</i> -Pr	4 mg (22 %)	19.66	0.35
56	4-ClPh	<i>i</i> -Pr	6 mg (35 %)	17.90;18.07	0.66
57	2-CF ₃ Ph	<i>i</i> -Pr	9 mg (48 %)	17.60;17.84	0.55
58	2-NO ₂ Ph	<i>i</i> -Pr	8 mg (45 %)	17.22;18.06	0.66
59	4-CN-Ph	<i>i</i> -Pr	4 mg (24 %)	16.31	0.38
60	3,4-Cl ₂ Ph	<i>i</i> -Pr	4 mg (22 %)	16.35	0.54
61	4-ClPh	<i>i</i> -Pr	6 mg (30 %)	22.47	0.77

62	2-CF ₃ Ph	<i>i</i> -Pr	10 mg (47 %)	22.15;22.39	0.71; 0.64
63	2-NO ₂ Ph	<i>i</i> -Pr	9 mg (44 %)	22.61;22.92	0.79
64	4-CN-Ph	<i>i</i> -Pr	5 mg (25 %)	21.25	0.59
65	3,4-Cl ₂ Ph	<i>i</i> -Pr	7 mg (36 %)	23.47	0.80
66	4-ClPh	<i>i</i> -Pr	7 mg (31 %)	21.04	0.52
67	2-CF ₃ Ph	<i>i</i> -Pr	10 mg (42 %)	23.71 ^{a)}	0.62
68	2-NO ₂ Ph	<i>i</i> -Pr	8 mg (34 %)	21.30	0.57
69	4-CN-Ph	<i>i</i> -Pr	7 mg (31 %)	22.43;22.5 ^{a)}	0.43; 0.33
70	3,4-Cl ₂ Ph	<i>i</i> -Pr	10 mg (41 %)	21.72	0.60; 0.52
72	2-CF ₃ Ph	<i>i</i> -Pr	6 mg (27 %)	23.78 ^{a)}	0.47; 0.41
73	2-NO ₂ Ph	<i>i</i> -Pr	6 mg (28 %)	22.16 ^{a)}	0.54; 0.50
74	4-CN-Ph	<i>i</i> -Pr	3 mg (15 %)	16.78 ^{a)}	0.29
75	3,4-Cl ₂ Ph	<i>i</i> -Pr	7 mg (32 %)	23.13 ^{a)}	0.48; 0.42
76	4-Br-Ph	Me	4 mg (19 %)	15.29;15.73	0.27
77	Pr	Me	5 mg (30 %)	17.27	0.16
79	3-F-Ph	Me	4 mg (21 %)	16.92;17.06	0.25
80	EtOOCCH ₂	Me	4 mg (22 %)	17.28	0.09
81	4-Br-Ph	Et	4 mg (18 %)	18.98	0.45
82	Pr	Et	5 mg (29 %)	16.02;19.41	0.25
83	<i>t</i> -Bu	Et	4 mg (22 %)	17.72	0.46
84	3-F-Ph	Et	4 mg (21 %)	19.35	0.48
85	EtOOCCH ₂	Et	4 mg (21 %)	17.99	0.21
86	4-Br-Ph	<i>i</i> -Pr	3 mg (13 %)	19.44	0.48
87	Pr	<i>i</i> -Pr	5 mg (28 %)	16.84	0.32
88	<i>t</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	3 mg (16 %)	13.65	0.48
89	3-F-Ph	<i>i</i> -Pr	3 mg (15 %)	19.90	0.55; 0.48
90	EtOOCCH ₂	<i>i</i> -Pr	2 mg (10 %)	19.16 ^{a)}	0.50

a) Säule B, Grad.2; b) Petroether/Ethylacetat (2:1); e) Säule B, Grad 3

Säule B: Beckmann-Anlage (System Gold), Säule Nucleosil 100-5 C18 gemessen bei 220 und 254 nm

5

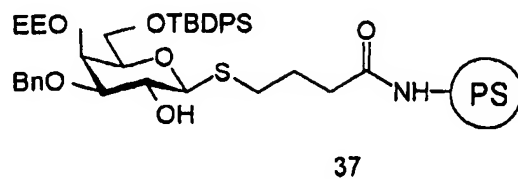
Grad. 2 = CH₃CN:H₂O 10:90 – 90-10, Fluß 1 ml/min, 0.1% TFA

Grad. 3 = CH₃CN:H₂O 10:90 – 90-10, Fluß 0.65 ml/min, 0.1% TFA

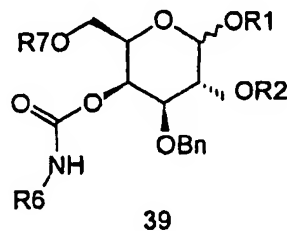
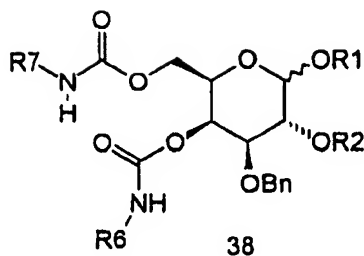
87

Beispiel 79

Funktionalisierung der 1-, 2-, 4- und 6-Position



1. a) KOtBu, DMF
b) R²X, 18-Krone-6, DMF
2. TBAF, THF
3. Alkylierung oder Carbamolyierung (R⁷)
4. PPTS, Dioxan/MeOH (10:1)
5. R⁶NCO, DMAP, CH₂Cl₂
6. a) Br₂, DTBP, CH₂Cl₂
b) R¹OH, *c*-Hexan, TEAB, CH₂Cl₂



5

Folgende Verbindungen werden erhalten:

	R ²	R ⁷	R ⁶	R ¹	Ausb. (%)
38-1	Pr	<i>o</i> -NO ₂ Ph	<i>o</i> -CF ₃ Ph	Me	20 ^{a)}
38-2	<i>p</i> -BrBn	<i>c</i> -PrCH ₂	<i>o</i> -NO ₂ Ph	Et	15
38-3	Hep	<i>p</i> -CN-Bn	<i>o</i> -CF ₃ Ph	<i>i</i> -Pr	6
39-1	<i>p</i> - <i>t</i> BuBn	CH ₂ COO <i>t</i> Bu	<i>p</i> -ClPh	Me	14

Beispiel 80

4-S-(2'-O-Acetyl-3'-O-benzyl-6'-O-*tert*-butyldiphenylsilyl- β -D-galactopyranosyl)-4-mercaptobuttersäuremethylester

- 5 Man erhitzt eine Mischung von 4.0 g (6.9 mmol) Beispielverbindung 14a und 2.1 g (8.32 mmol) Dibutylzinnoxid in 50 ml Benzol 2 h am Wasserabscheider unter Rückfluß. Anschließend destilliert man 25 ml Benzol ab und versetzt mit 3.1 g (8.3 mmol) Tetrabutylammoniumbromid und 1.4 ml (11.8 mmol) Benzylbromid. Die Lösung wird 16 h bei 50 °C gerührt und dann i. Vak. weitgehend eingeeengt. Man
- 10 nimmt in 50 ml Dichlormethan auf und wäscht dreimal mit je 10 ml Wasser. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Säule 20 \times 5 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1).
- Ausb. 2.66 g (58 %), gelbliches Öl, $[\alpha]_D^{25} = +3.0$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_F = 0.25$ (Petrolether/Ethylacetat 4:1)
- 15

Beispiel 81

S-(2'-O-Acetyl-3'-O-benzyl-4'-O-[1''-(*R/S*)-ethoxyethyl]-6'-O-*tert*-butyldiphenylsilyl- β -D-galactopyranosyl)-4-mercaptobuttersäuremethylester

20

- Eine Lösung von 2.58 g (3.86 mmol) Beispielverbindung 80 in 100 ml Dichlormethan wird nach Zugabe von 50 ml Ethylvinylether und 0.49 g (1.93 mmol) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat 4 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird in ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und die wäßrige Phase mit Ethylacetat
- 25 extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Säule 15 \times 3 cm, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 4:1).
- Ausb. 1.25 g (45 %), gelbliches Öl, $[\alpha]_D^{25} = -13.3$ ($c = 1$, CHCl_3); $R_F = 0.22$ (Petrolether/Ethylacetat 4:1).
- 30

Beispiel 82

S-(3'-O-benzyl-4'-O-[1''-(*R/S*)-ethoxyethyl]-6'-O-*tert*-butyldiphenylsilyl)- β -D-galactopyranosyl)-4-mercaptobuttersäuremethylester-polymergebunden

Man belädt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1.45 g (1.60 mmol)

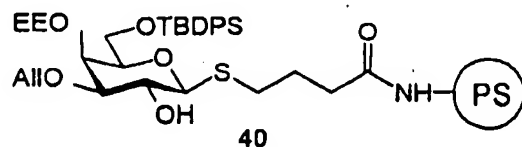
5 Aminomethylpolystyrol mit 1.25 g (1.69 mmol) Beispielverbindung 81.

Beladung nach Schwefel-Anteil der Elementaranalyse: 0.61 mmol/g.

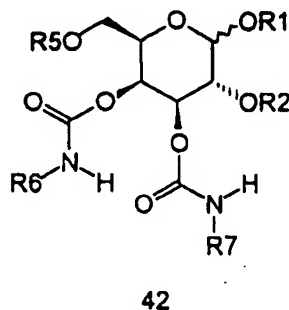
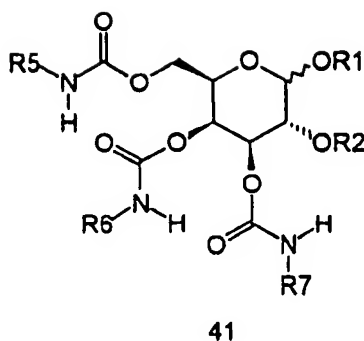
Beispiel 83

Funktionalisierung der 1, 2, 3, 4 und 6-Position

10



- 1.a) KOtBu, DMF
- b) R5X, 18-Krone-6, DMF
2. TBAF, THF
3. Alkylierung oder Carbamoylierung (R5)
4. PPTS, Dioxan/MeOH (10:1)
5. R6NCO, DMAP, Dioxan
- 6.a) [Ir(COD)(PmePh₂)₂]PF₆, H₂, Dioxan
- b) PPTS, Dioxan/MeOH (10:1); 50°C
7. R7NCO, DMAP, Dioxan
- 8.a) Br₂, DTBP, CH₂Cl₂
- b) R1OH, c-Hexen, TEAB, CH₂Cl₂



Folgende Verbindungen werden erhalten:

	R ²	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹	Ausb. (%)
41-1	<i>p</i> - <i>t</i> BuBn	2 x Et (aus Et ₂ NH)	<i>p</i> -Cl-Ph	<i>o</i> -NO ₂ Ph	Me	23
41-2	Hep	<i>o</i> -NO ₂ Ph	<i>o</i> -CF ₃ Ph	<i>p</i> -CN-Ph	Me	16*
41-3	<i>p</i> -BrBn	<i>m,p</i> -Cl ₂ Ph	<i>o</i> -CF ₃ Ph	<i>p</i> -Cl-Ph	<i>i</i> -Pr	5
42-1	<i>p</i> -BrBn	Hep	<i>o</i> -NO ₂ Ph	<i>p</i> -Cl-Ph	Me	38
42-2	<i>p</i> - <i>t</i> BuBn	Bu	<i>o</i> -NO ₂ Ph	<i>p</i> -CN-Ph	<i>i</i> -Pr	4
42-3	Bn	CH ₂ COO <i>t</i> Bu	<i>o</i> -NO ₂ Ph	<i>p</i> -Cl-Ph	Me	6

*) Minderkomponente (nach Chromatographie)

5

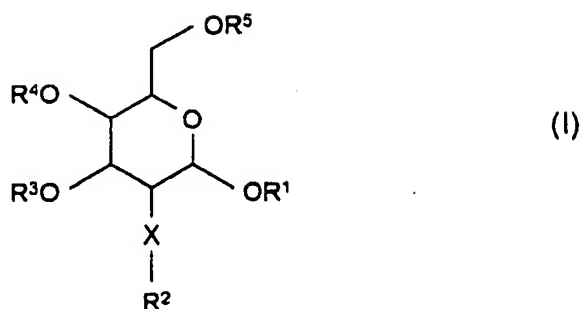
Beispiel 84

S-(3'-O-allyl-4'-O-[1''-(*R/S*)-ethoxyethyl]-6'-O-*tert*-butyldiphenylsilyl-β-D-galactopyranosyl)-4-mercaptobuttersäure-polymergebunden (40)

- 10 Man belädt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8.60 g (9.5 mmol) Aminomethylpolystyrol mit 6.70 g (10.0 mmol) 21 (Bsp. 14c). Beladung nach Schwefel-Anteil der Elementaranalyse: 0.93 mmol/g.

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I



in welcher bedeuten:

10 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 unabhängig voneinander

1. Wasserstoff;

2. (C_1-C_{12}) -Alkyl;

3. (C_2-C_8) -Alkenyl;

4. (C_2-C_8) -Alkynyl;

15 5. (C_1-C_6) -Alkylen- (C_3-C_{10}) -cycloalkyl;

6. (C_0-C_6) -Alkylen- (C_6-C_{12}) -aryl; bevorzugt Phenyl oder Benzyl;

7. (C_1-C_6) -Alkoxy;

8. (C_0-C_8) -Alkylen-CO- R^8 ;

9. (C_1-C_6) -Alkylen- (C_1-C_9) -heteroaryl;

20 10. Carbamoyl;

11. $-C(O)NR^6R^7$;

12. $-C(O)OR^6$;

13. einen wie unter 2.-12. definierten Rest, der im Alkylteil und/oder Aryl- bzw. Heteroarylteil einfach, zweifach oder mehrfach substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe (C_1-C_6) -Alkyl, NO_2 , CN, Halogen, CF_3 , oder (C_1-C_6) -Alkoxy;

25

14. einen wie unter 6. und 9. definierten Rest, der im Aryl- bzw. Heteroarylteil mit ein, zwei oder mehreren Halogenatomen substituiert ist;

R^6 und R^7 unabhängig voneinander:

1. Wasserstoff;
 2. (C_1-C_{12}) -Alkyl;
 3. (C_2-C_8) -Alkenyl;
 - 5 4. (C_2-C_8) -Alkinyl;
 5. (C_1-C_8) -Alkylen- (C_3-C_{10}) -cycloalkyl;
 6. (C_1-C_6) -Alkylen- (C_6-C_{12}) -aryl;
 7. (C_2-C_8) -Alkyloxy;
 8. (C_0-C_6) -Alkylen-CO- R^8 ;
 - 10 9. (C_1-C_6) -Alkylen- (C_1-C_9) -heteroaryl;
 10. (C_0-C_6) -Alkylen- (C_1-C_6) -alkoxy;
 11. (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl;
 12. (C_6-C_{12}) -Aryl;
- 15 R^8 Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_6-C_{12}) -Aryl oder OR^{12} ;
 R^{12} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_6-C_{12}) -Aryl;

oder

- R^2 und R^3 zusammen oder R^3 und R^4 zusammen oder R^4 und R^5 zusammen
- 20 (C_1-C_3) -Alkylen, das mit 1 oder 2 (C_1-C_3) -Alkylresten oder gegebenenfalls substituierten (C_6-C_{12}) -Arylresten substituiert sein kann;

X N oder O;

- 25 mit der Maßgabe, daß R^2 nicht $-C(O)OR^6$ bedeutet, wenn $X = O$ ist;

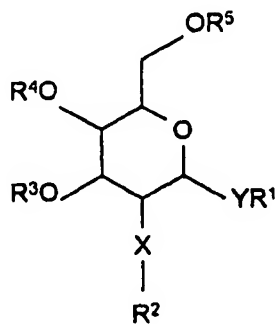
sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

- 30 2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, bei denen
- a) die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 nicht jeweils die gleiche Bedeutung haben, oder
 - b) nur drei der Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 die gleiche Bedeutung haben, oder
 - c) nur zwei der Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 die gleiche Bedeutung haben, oder

d) alle Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 eine unterschiedliche Bedeutung haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, in denen mindestens
- 5 einer der Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 Wasserstoff, $-C(O)NR^6R^7$, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_0-C_6) -Alkyl- (C_6-C_{12}) -Aryl; bedeutet, wobei der Arylteil des (C_1-C_6) -Alkyl- (C_6-C_{12}) -Arylrestes unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist mit (C_1-C_6) -Alkyl, Cyano, Nitro, CF_3 , Cl, Br oder (C_1-C_4) -Alkoxy, vorzugsweise Methoxy und R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, Benzyl, (C_1-C_3) -Alkyl- (C_3-C_7) -
- 10 cycloalkyl, (C_1-C_3) -Alkyl- $CO-OR^{12}$, (C_1-C_3) -Alkyl- (C_1-C_3) -alkoxy, Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Resten aus der Reihe CF_3 , Cl, Br, F, Nitro, Cyano; bedeutet,
- oder R_3 und R_4 zusammen oder R^4 und R^5 zusammen
- $-CH_2-$ bedeuten, das mit 1 oder 2 Methylresten oder gegebenenfalls substituierten
- 15 Phenylresten substituiert ist, und die übrigen Reste wie in Anspruch 1 definiert sind; sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

4. Verbindungen der Formel II



20

in welcher bedeuten:

- R^1 eine Linkergruppe, die über eine kovalente Bindung mit einem durch ein
- 25 Heteroatom funktionalisierten Träger verknüpft werden kann;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 unabhängig voneinander

eine in der Zuckerchemie übliche Schutzgruppe;

Y O oder S; und

5 X O oder N.

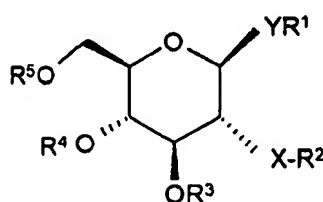
5. Verbindungen der Formel II gemäß Anspruch 4, in der

a) die Reste R^2 , R^3 , R^4 und R^5 nicht alle die gleiche Schutzgruppe bedeuten; oder

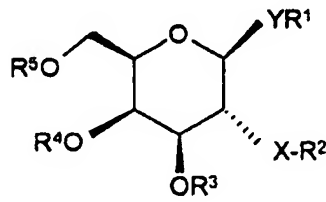
b) nur zwei der Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^5 eine gleiche Schutzgruppe bedeuten; oder

10 c) die Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^5 jeweils eine unterschiedliche Schutzgruppe bedeuten und R^1 , X und Y wie in Anspruch 4 definiert sind.

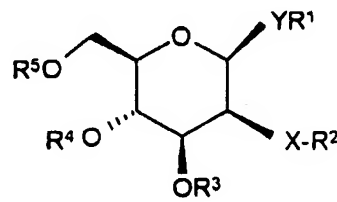
6. Verbindungen der Formel II gemäß Anspruch 4 und/oder 5, wobei diese eine Verbindung der Formel IIa, IIb und IIc darstellen, in denen bedeutet:



IIa



IIb



IIc

15

Y S oder O;

X O oder N;

R^1 eine Linkergruppe, die über eine kovalente Bindung mit einem durch ein Heteroatom funktionalisierten Träger verknüpft werden kann;

20 R^2 für den Fall, daß X gleich O ist,

Acetyl oder Benzoyl;

für den Fall, daß X gleich N ist,

eine Phthaloylschutzgruppe, DDE (1-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohexyliden-ethyl) oder NDE (2-Acetyl-4-nitro-indan-1,3-dion);

25 R^3 eine Allylschutzgruppe;

R^4 Ethoxyethyl oder SEM (2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl);

R⁵ tert. Butyldimethylsilyl oder tert. Butyldiphenylsilyl.

7. Verbindungen der Formel IIa gemäß Anspruch 6, in denen R⁴ und R⁵ zusammen Isopropyliden oder Benzyliden bedeuten und die übrigen Reste X, Y, R¹, R² und R³ wie in Anspruch 6 definiert sind.

8. Verbindungen der Formel IIb gemäß Anspruch 6, in denen R³ und R⁴ zusammen Isopropyliden oder Benzyliden bedeuten und die übrigen Reste X, Y, R¹, R² und R⁵ wie in Anspruch 6 definiert sind.

9. Verbindung der Formel II, IIa, IIb oder IIc gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis 8, in denen die Linkergruppe R¹ eine Gruppe der Formel III



bedeutet, worin n und p 0 oder 1 bedeuten, wobei p und n nicht beide gleichzeitig 1 sein können;

R⁹ OR¹⁰ oder NR¹¹R¹¹ bedeutet, wobei

R¹⁰ H, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-(C₆-C₁₂)-Aryl bedeutet, und

R¹¹ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-(C₆-C₁₂)-Aryl oder einen polymeren festen Träger bedeutet.

10. Verbindungen der Formel II gemäß Anspruch 4, in denen bedeuten:

R⁵ eine Linkergruppe, die über eine kovalente Bindung mit einem durch ein Heteroatom, zum Beispiel N, O oder Cl, funktionalisierten Träger verknüpft werden kann;

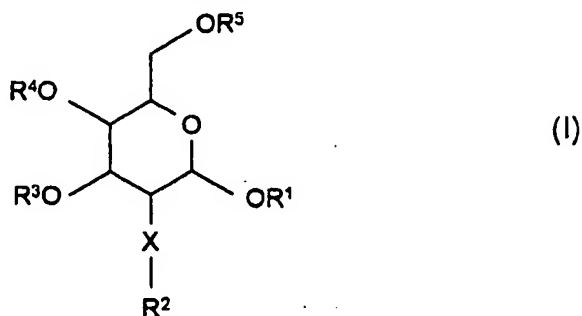
R¹, R², R³, R⁴ unabhängig voneinander

eine in der Zuckerchemie übliche Schutzgruppe;

Y S oder O; und

X O oder N.

5 11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



sowie deren physiologisch verträglichen Salze, worin

10 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 unabhängig voneinander

1. Wasserstoff;

2. (C_1-C_{12}) -Alkyl;

3. (C_2-C_8) -Alkenyl;

4. (C_2-C_8) -Alkynyl;

15 5. (C_1-C_8) -Alkylen- (C_3-C_{10}) -cycloalkyl;

6. (C_0-C_6) -Alkylen- (C_6-C_{12}) -aryl; bevorzugt Phenyl oder Benzyl;

7. (C_1-C_6) -Alkoxy;

8. (C_0-C_6) -Alkylen-CO- R^8 ;

9. (C_1-C_6) -Alkylen- (C_1-C_9) -heteroaryl;

20 10. Carbamoyl;

11. $-C(O)NR^6R^7$;

12. $-C(O)OR^6$;

13. einen wie unter 2.-12. definierten Rest, der im Alkylteil und/oder Aryl- bzw. Heteroarylteil einfach, zweifach oder mehrfach substituiert ist mit einem Rest aus der Reihe (C_1-C_6) -Alkyl, NO_2 , CN, Halogen, CF_3 , oder (C_1-C_6) -Alkoxy;

25

14. einen wie unter 6. und 9. definierten Rest, der im Aryl- bzw. Heteroarylteil mit ein, zwei oder mehreren Halogenatomen substituiert ist;

bedeuten;

oder

R^2 und R^3 zusammen oder R^3 und R^4 zusammen oder R^4 und R^5 zusammen
(C_1 - C_3)-Alkylen, das mit 1 oder 2 (C_1 - C_3)-Alkylresten oder gegebenenfalls
substituierten (C_6 - C_{12})-Arylresten substituiert sein kann, bedeuten;

5

R^6 und R^7 unabhängig voneinander

1. Wasserstoff;
2. (C_1 - C_{12})-Alkyl;
3. (C_2 - C_8)-Alkenyl;
- 10 4. (C_2 - C_8)-Alkynyl;
5. (C_1 - C_6)-Alkylen-(C_3 - C_{10})-cycloalkyl;
6. (C_1 - C_6)-Alkylen-(C_6 - C_{12})-aryl; bevorzugt Benzyl;
7. (C_2 - C_8)-Alkyloxy;
8. (C_0 - C_8)-Alkylen -CO- R^8 ;
- 15 9. (C_1 - C_6)-Alkylen-(C_1 - C_9)-heteroaryl;
10. (C_0 - C_6)-Alkylen-(C_1 - C_8)-alkoxy;
11. (C_3 - C_{10})-Cycloalkyl;
12. (C_6 - C_{12})-Aryl, bevorzugt Phenyl;

bedeuten;

20

R^8 Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_6 - C_{12})-Aryl oder OR^{12} bedeutet;

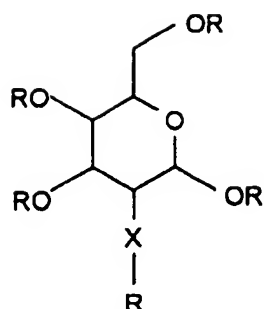
R^{12} Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkyl oder (C_6 - C_{12})-Aryl bedeutet; und

25 X N oder O bedeutet;

durch

- a) Einführung eines geeigneten Linkers am anomeren Zentrum eines
ungeschützten, teilweise orthogonal geschützten oder vollständig orthogonal
30 geschützten Monosaccharidderivats der Formel

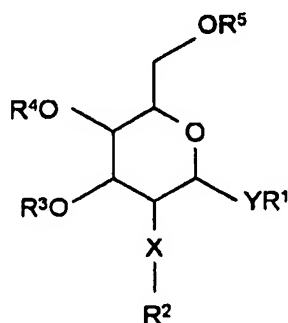
98



worin R jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine in der Zuckerchemie übliche Schutzgruppe bedeutet; und X O oder N, bevorzugt O bedeutet;

5

- b) Umsetzung einer solchermaßen Linkergebundenen Verbindung zu Verbindungen der Formel II



(II)

10

in welcher R¹ eine Linkergruppe, die über eine kovalente Bindung mit einem durch ein Heteroatom funktionalisierten Träger verknüpft werden kann bedeutet, und

R², R³, R⁴, R⁵ unabhängig voneinander eine in der Zuckerchemie übliche Schutzgruppe bedeuten, Y für O oder S steht und X O oder N bedeutet, durch sukzessive oder gleichzeitige Einführung von Schutzgruppen an die funktionellen Gruppen –OR bzw. –X-R, wobei die Schutzgruppen gleichen oder verschiedenen orthogonalen Schutzgruppenklassen angehören;

15

- 20 c) Anknüpfung des solchermaßen geschützten Monosaccharidderivats der Formel II über den Linker an einen polymeren festen Träger ;

- d) selektive Entschützung der zu derivatisierenden funktionellen Gruppe am polymeren festen Träger;
- 5 e) Derivatisierung der entschützten funktionellen Gruppen am polymeren festen Träger, wobei die Entschützung und anschließende Derivatisierung der verschiedenen funktionellen Gruppen selektiv durchgeführt werden kann und auch mehrere gleichermaßen geschützte funktionelle Gruppen gleichzeitig entschützt und derivatisiert werden können;
- 10 f) Abspaltung der an dem polymeren festen Träger gebundenen Derivate, und anschließende Überführung der aktivierten Verbindung in eine am anomeren Zentrum derivatisierte Verbindung der Formel I.
12. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-3 zur
15 Verwendung als Arzneimittel und/oder Diagnostikum.
13. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.